

JP 62-164661

New aryl 2-hydroxyethyl thioether derivs. - useful as leukotriene and phospholipase antagonists

Patent Assignee: CIBA GEIGY AG

Inventors: BECK A; BREITENSTE W; LANG R W; OERTLE K; VONSPRECHE A

Patent Family							
Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
EP 228045	A	19870708	EP 86117740	A	19861219	198727	B
AU 8666817	A	19870625				198732	
JP 62164661	A	19870721				198734	
NO 8605233	A	19870720				198734	
FI 8605241	A	19870624				198740	
ZA 8609613	A	19870623	ZA 869613	A	19861222	198740	
DK 8606242	A	19870624				198804	
PT 83992	A	19871230				198807	
US 4785004	A	19881115	US 86941676	A	19861215	198848	
HU 46658	T	19881128				198901	
DD 261149	A	19881019				198911	
CA 1274522	A	19900925				199044	
EP 228045	B	19910403				199114	
DE 3678545	G	19910508				199120	
ES 2044834	T3	19940116	EP 86117740	A	19861219	199407	

Priority Applications (Number Kind Date): CH 861321 A (19860404); CH 855513 A (19851223)

Cited Patents: 4. journal ref.; A3...8836; EP 123543 ; EP 134111 ; No search report pub.

Patent Details					
Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
EP 228045	A	G	41		
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
US 4785004	A		24		
EP 228045	B				
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE					

ES 2044834	T3			C07C-323/40	Based on patent EP 228045
------------	----	--	--	-------------	---------------------------

Abstract:

EP 228045 A

Thioethers of formula (I) and their salts are new: R = H or 1-7C alkanoyl; R1 = 1-3C alkyl opt. substd. by F or Cl; R2 = a 5-15C aliphatic gp.; A = a single bond, CH2CH2 or CH=CH; B1 = 1-7C alkylene or phenylene; B2 = a single bond, CH2CH2 or phenylene; R3 = H or 1-4C alkyl; X = NH, O, S or a single bond when R4 = H; one of R4 and R5 is H and the other is COR6, or R4+R5 = COC(R6)=C(R7) or COC(R7)=C(R6), or X+R4+R5 = N=C(R8)-C(R6)=CH; R6 = (CH2)bCOOR3; b = 0-2; R7 = H or 1-4C alkyl; R8 = H, Me, OMe or halogen.

USE - (I) are leukotriene antagonists useful as antiallergic and (esp. topical) antiinflammatory agents. They also inhibit leukocyte phospholipase A2 and thrombocyte phospholipase C and may be useful for treating thrombosis and blood clotting disorders.

EP 228045 B

A compound of the formula (I) in which the general symbols have the following meanings; R0 is hydrogen or C1-7-alkanoyl; R1 is C1-3-alkyl which may be substituted by one or more halogen atoms having an atomic number of at most 17; R2 is an aliphatic radical having from 5 to 15 carbon atoms; A is a single bond, ethylene or vinylene; B1 is C1-7-alkylene or phenylene; B2 is a single bond, ethylene or phenylene; M is an aromatic radical of the partial formula in which the symbols have the following meanings: R3 is hydrogen or C1-4-alkyl; X is NH, O, S or, if R4 is hydrogen, a single bond; one of the symbols R4 and R5 represents hydrogen and the other represents the group -CO-R6; or R4 and R5 together represent the radical -CO-C(R6) = C(R7)- or -CO-C(R7) = C(R6)- or R4 and R5, together with X, represent the radical -N = C(R8)-C(R6) = CH-, in which R6 represents -(CH2)b-COOR3 (in which b = 0 to 2); R7 represents hydrogen or C1-4-alkyl and R8 represents hydrogen, methyl, methoxy or halogen, and salts of such compounds having salt-forming properties. (49pp)

US 4785004 A

Assymetric aromatic thioethers of formula (I) and salts are new. In (I), R0 is H or 1-7C alkanoyl; R1 is 1-3C alkyl opt. substd. 1 more more F, Cl; R2 is 5-15C aliphatic gp.; A is bond, ethylene, vinylene; B1 is 1-7C alkylene or phenylene; B2 is bond, ethylene or phenylene; M is gp. (M); R3 is H or 1-4C alkyl; X is NH, O, S or if R4 is H is bond; one of R4 and R5 is H and the other - CO-R6 or R4 and R5 together are -CO-C(R6)=C(R7)- or -CO-C(R7)=C(R6)- or R4 and R5 together with X are -N=C(R8)-C(R6)=CH-; R6 is -(CH2)b-COOR3 where b is 0-2; R7 is H or 1-4C alkyl; R8 is H, Me, MeO, halo. (I) may be prepd. e.g. by reacting aliphatic epoxide (II) with mercapto cpd. H-S-M.

USE - (I) are antagonistic leukotriene analogues used to eliminate smooth muscle contractions caused by leucotrienes in treatment of allergic esp. asthmatic conditions. Dose e.g. 10-500

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 7189600

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭62-164661

⑤ Int. Cl.⁴

C 07 C 149/32
A 61 K 31/10
31/22

識別記号

A E D

庁内整理番号

7188-4H

⑬ 公開 昭和62年(1987)7月21日

※審査請求 未請求 発明の数 2 (全40頁)

⑭ 発明の名称 芳香族チオエーテル

⑮ 特 願 昭61-305548

⑯ 出 願 昭61(1986)12月23日

優先権主張 ⑰ 1985年12月23日 ⑱ スイス (C H) ⑲ 05513/85-6

⑳ 発 明 者 アンドレアス フォン スイス国, 4104 オベルビル, ネルケンベーク 5
スプレヒヤー

㉑ 発 明 者 ベルナー ブライテン スイス国, 4054 バーゼル, ザンクト ガラーリンク
シュタイン 179

㉒ 発 明 者 アンドレアス ベク ドイツ連邦共和国, 7800 フライブルク, ロイテバハゼセ
20アー

㉓ 出 願 人 チバーガイギー アク スイス国, 4002 バーゼル, クリベツクシュトラーセ
チエンゲゼルシャフト 141

㉔ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外 5 名
最終頁に続く

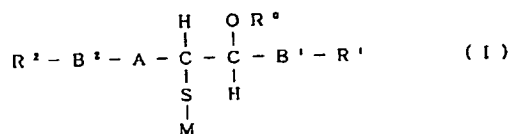
明 細 書

1. 発明の名称

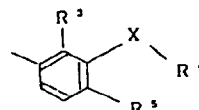
芳香族チオエーテル

2. 特許請求の範囲

1. 一般式 (I) :



(式中、R⁶ は水素又は炭素原子数 1~7 のアルカノイル基を表し、R¹ は、最高 17 の原子番号を有するハロゲン原子の 1 個以上で置換されていてよい炭素原子数 1~3 のアルキル基を表し、R² は炭素原子数 5~15 の脂肪族基を表し、A は単結合、エチレン基又はビニレン基を表し、B¹ は炭素原子数 1~7 のアルキレン基又はフェニレン基を表し、B² は単結合、エチレン基又はフェニレン基を表し、M は部分式： 以下余白



(M)

(式中、R³ は水素又は炭素原子数 1~4 のアルキル基を表し、X は NH、O、S 又は R⁴ が水素を表す場合には、単結合を表し、記号 R⁴ 及び R⁵ のうち一方は水素を表し、他方は基 -CO-R⁶ を表すか、又は R⁴ 及び R⁵ は一緒に基
-CO-C(R⁴)=C(R⁵)- 又は
-CO-C(R⁵)=C(R⁴)- を表すか、又は
R⁴ 及び R⁵ は X と一緒に基
-N=C(R⁴)-C(R⁵)=CH- の基を表し、
R⁶ は -(CH₂)_b-COOR⁷ (式中 b=0~2) を表し、R⁷ は水素又は炭素原子数 1~4 のアルキル基を表し、R⁵ は水素、メチル基、メトキシ基又はハロゲンを表す) の芳香族基を表す) の化合物及び塩形成性を有する該化合物の塩。

2. 一般式 (I) において、ヒドロキシ基の O-原子が S-原子に対してトランス-配置で存在

する特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 一般式(1)において、 R^1 がトリフルオロメチル基を表す特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4. 一般式(1)において、 B^1 が部分式 $-(CH_2)_a-$ (式中 a は1~7の整数を表す)の線状アルキレン基を表す特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5. 一般式(1)において、 B^1 が非置換フェニレン基を表す特許請求の範囲第1項記載の化合物。

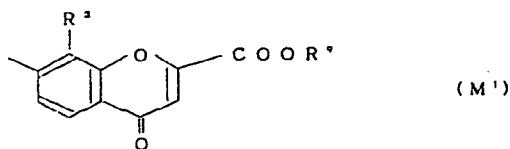
6. 一般式(1)において、 R^0 が水素を表す特許請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 一般式(1)において、 R^2-B^2-A が一緒に $o-$ 又は $p-(C_{5-15}-アルキル)-$ フェニル基又は $-$ スチリル基を表す特許請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 一般式(1)において、 R^3 が炭素原子数8~12の線状アルキル基を表す特許請求の範囲第7項記載の化合物。

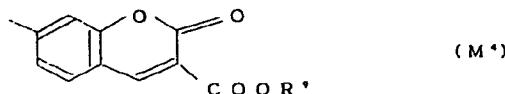
1項に記載の化合物。

12. 一般式(1)において、 M が部分式:



(式中 R^2 がプロピル基又は水素を表し、 R^0 がエチル基、メチル基又は水素を表す)の基を表す特許請求の範囲第1項~第9項のいずれか1項に記載の化合物。

13. 一般式(1)において、 M が部分式:



(式中 R^2 はエチル基、メチル基又は水素を表す)の基を表す特許請求の範囲第1項~第9項のいずれか1項に記載の化合物。

14. 一般式(1)において、 M が部分式:

以下余白

9. 一般式(1)において、 R^1 がトリフルオロメチル基を表し、 R^2-B^2-A と一緒に炭素原子数10~16の線状1-アルケニル基、1,3-アルカジェニル基又は1,3,6-アルカトリエニル基を表し、 B^1 が基 $-(CH_2)_a-$ (式中 a は3~6の整数を表す)を表す特許請求の範囲第1項記載の化合物。

10. 一般式(1)において、 M がフェニル基を表し、この基において R^3 が水素を表し、 R^4 が X と一緒に水素を表し、 R^5 が基 $-CO-(CH_2)_b-COOR^0$ (式中 b は2を表し、 R^0 はメチル基、エチル基又は水素を表す)を表す特許請求の範囲第1項~第9項のいずれか1項に記載の化合物。

11. M がフェニル基を表し、この基において R^3 及び R^4 がそれぞれ水素を表し、 X が基 $-NH-$ を表し、 R^5 が基 $-CO-(CH_2)_b-COOR^0$ (式中 b は1を表し、 R^0 はメチル基、エチル基又は水素を表す)を表す特許請求の範囲第1項~第9項のいずれか



(式中 R^0 はエチル基、メチル基又は水素を表し、 R^2 はハロゲン又はメトキシ基を表す)の基を表す特許請求の範囲第1項~第9項のいずれか1項に記載の化合物。

15. 一般式(1)において、 R^0 が水素を表し、 R^1 がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、 R^2 が炭素原子数7~15の線状アルキル基又は1~3個の二重結合を有する対応する基を表し、 A がシス-又はトランス-ビニレン基を表し、 B^1 が炭素原子数2又は3個の線状アルキレン基を表し、 B^2 が単結合を表し、 M が特許請求の範囲第11項、第12項又は第14項に記載した定義を有する特許請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。

16. 一般式(1)において、 R^0 が水素を表し、 R^1 がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、 R^2 が炭素原子数8~1

2の線状アルキル基を表し、Aが単結合又はシス-若しくはトランス-配置のビニレン基を表し、B¹が炭素原子数2又は3個の線状アルキレン基を表し、B²が非置換フェニレン基を表し、Mが特許請求の範囲第1項、第12項又は第14項に記載した定義を有する特許請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。

17. 一般式(1)において、R⁰が水素を表し、R¹がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、R²が炭素原子数7~15の線状アルキル基又は1~3個の二重結合を有する対応する基を表し、Aがシス-又はトランス-ビニレン基を表し、B¹が非置換フェニレン基を表し、B²が単結合を表し、Mが特許請求の範囲第1項、第12項又は第14項に記載した定義を有する特許請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。
~~18. 一般式(1)において、R⁰が水素を表し、R¹がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、R²が炭素原子数8~12の線状アルキル基を表し、Aが単結~~

合又はシス-若しくはトランス-配置のビニレン基を表し、B¹が非置換フェニレン基を表し、B²が非置換フェニレン基を表し、Mが特許請求の範囲第1項、第

12項又は第14項に記載した定義を有する特許請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。

19. 一般式(1)において、R⁰が水素を表し、R¹がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、R²が炭素原子数8~

12の線状アルキル基を表し、Aがトランス-二重結合を表し、B¹が非置換m-フェニレン基を表し、B²が非置換フェニレン基を表し、Mが特許請求の範囲第12項に部分式(M')で挙げたものを表す特許請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。

20. 遊離カルボキシ基を有する特許請求の範囲第1項~第19項のいずれか1項に記載の化合物又はそのアルカリ金属塩。

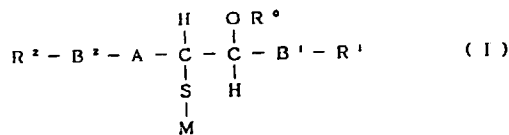
21. 特許請求の範囲第1項~第20項のいずれか1項に記載の化合物の生理学的に許容しうる

塩。

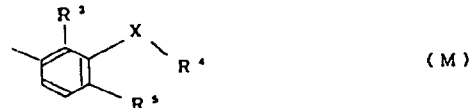
22. 実施例1~41'のいずれか一つに記載されている特許請求の範囲第1項記載の化合物。

23. ロイコトリエン拮抗剤として及び/又はホスホリパーゼの抑制に使用する特許請求の範囲第1項~第22項のいずれか1項に記載の化合物。

24. 一般式(1)：

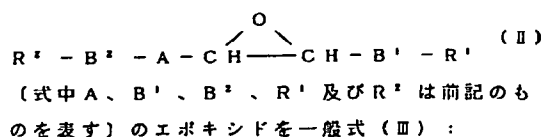


(式中、R⁰は水素又は炭素原子数1~7のアルカノイル基を表し、R¹は、最高17の原子番号を有するハロゲン原子の1個以上で置換されてよい炭素原子数1~3のアルキル基を表し、R²は炭素原子数5~15の脂肪族基を表し、Aは単結合、エチレン基又はビニレン基を表し、B¹は炭素原子数1~7のアルキレン基又はフェニレン基を表し、B²は単結合、エチレン基又はフェニレン基を表し、Mは部分式：



(式中、R³は水素又は炭素原子数1~4のアルキル基を表し、XはNH、O、S又はR⁴が水素を表す場合には、単結合を表し、記号R⁴及びR⁵のうち一方は水素を表し、他方は基-CO-R⁴を表すか、又はR⁴及びR⁵は一緒に基-CO-C(R⁴)=C(R⁵)-又は-CO-C(R⁴)=C(R⁵)-を表すか、又はR⁴及びR⁵はXと一緒に基-N=C(R⁴)-C(R⁵)=CH-の基を表し、R⁴は-(CH₂)_b-COOR³(式中b=0~2)を表し、R⁵は水素又は炭素原子数1~4のアルキル基を表し、R⁶は水素、メチル基、メトキシ基又はハロゲンを表す)の芳香族基を表す)の化合物及び塩形成性を有する該化合物の塩を製造するにあたり、一般式(II)：

以下余白



(式中Mは前記のものを表す)のメルカプト誘導体と反応させ、必要に応じて、R⁰が水素を表す一般式(1)の得られた化合物をR⁰が炭素原子数1~7のアルカノイル基を表す、対応する化合物にアシル化し、及び/又はエステル形で存在する化合物を遊離酸又は塩に加水分解し、及び/又は塩形成性を有する、得られた遊離化合物を塩に変え、及び/又は対応する塩の形から化合物を遊離させることを特徴とする、前記一般式(1)の化合物及び塩形成性を有する該化合物の塩の製造方法。

2.5. 特許請求の範囲第2項~第23項のいずれか1項に記載の化合物を製造する特許請求の範囲第24項記載の方法。

2.6. 少なくとも1種の薬学的に許容しうる担

持物質と一緒に、活性成分として特許請求の範囲第1項~第23項のいずれか1項に記載の化合物を少なくとも1種含む医薬組成物。

2.7. 完成薬剤の形の特許請求の範囲第26項記載の医薬組成物。

2.8. 吸入によって投与するのに適した特許請求の範囲第26項又は第27項記載の医薬組成物。

2.9. 少なくとも1種の薬学的に許容しうる担持物質と一緒に、活性成分として特許請求の範囲第1項~第23項のいずれか1項に記載の化合物を少なくとも1種含む医薬組成物を製造するため、対応する成分を非化学的方法で加工し、完成した形の薬剤が望ましい場合には、個々の投与量に分割するか又は測定した量で適当な容器中に入れることを特徴とする医薬組成物の製造方法。

3.0. 医薬組成物の製造のための特許請求の範囲第1項~第23項のいずれか1項に記載の化合物の使用。

3.1. ロイコトリエンのアレルギー誘発作用又は炎症に起因する、哺乳動物の病状又は症状の軽

減又は排除のための特許請求の範囲第1項~第23項のいずれか1項に記載の化合物の使用。

3.2. ロイコトリエンのアレルギー誘発作用又は炎症に起因する、哺乳動物の病状又は症状の軽減又は排除するため、特許請求の範囲第1項~第23項のいずれか1項に記載の化合物の有効量を単独で、又は特許請求の範囲第26項~第28項のいずれか1項による医薬組成物の形で投与することを特徴とする治療方法。

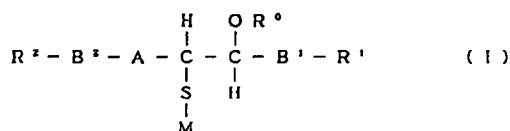
3.3. ヒトを治療する、特許請求の範囲第32項記載の治療方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、硫黄原子が一方の原子価により芳香族基又はヘテロ芳香族基(M)、例えば場合によって置換され、及び/又は6員ヘテロ環状環と縮合したフェニル基に結合し、かつ、他方の原子価によって少なくとも11個の炭素原子を有する線状基(L)に結合し、この線状基が側鎖の一方の側に、硫黄原子に対してα-位に、好ましくはS-原子に対してトランス-配置のヒドロキシ基を

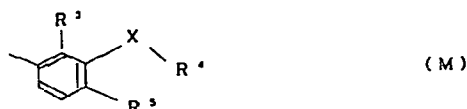
有し、他方の側に、一個以上の二重結合及び/又はフェニレン環を有してよい新規非対称α-ヒドロキシチオエーテルに関する。

本発明は、特に、一般式(1):



(式中一般的記号は下記の定義を有する、すなわち、R⁰は水素又は炭素原子数1~7のアルカノイル基を表し、R¹は、最高17の原子番号を有するハロゲン原子の1個以上で置換されていてよい炭素原子数1~3のアルキル基を表し、R²は炭素原子数5~15の脂肪族基を表し、Aは単結合、エチレン基又はビニレン基を表し、B¹は炭素原子数1~7のアルキレン基又はフェニレン基を表し、B²は単結合、エチレン基又はフェニレン基を表し、Mは部分式:

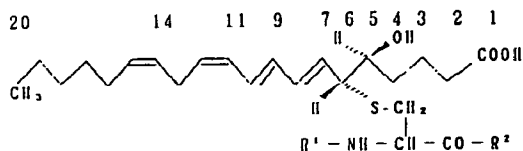
式(1)中のM



(式中記号は下記の定義を有する、すなわち、 R^1 は水素又は炭素原子数1~4のアルキル基を表し、 X はNH、O、S又は R^4 が水素を表す場合には、単結合を表し、記号 R^4 及び R^5 のうち一方は水素を表し、他方は基 $-CO-R^4$ を表すか、又は R^4 及び R^5 は一緒に基 $-CO-C(R^4)=C(R^5)-$ 又は $-CO-C(R^5)=C(R^4)-$ を表すか、又は R^4 及び R^5 はXと一緒に基 $-N=C(R^4)-C(R^5)=CH-$ の基を表し、 R^6 は $-(CH_2)_b-COOR^7$ (式中 $b=0\sim 2$)を表し、 R^7 は水素又は炭素原子数1~4のアルキル基を表し、 R^8 は水素、メチル基、メトキシ基又はハロゲンを表す)の芳香族基を表す)の化合物及び塩形成性を有する該化合物の塩に関する。

ロイコトリエン、特にロイコトリエンC及びDが恐らく喘息における気管支収縮を引き起こすことは数年前に証明された(H. R. Morrisら、Nature 285、1045~1106(1980年5月)及びL. Oerding、S. Hammarstroem 及び B. Samuelsson: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77(4)、2014~2017(1980)参照)。

一般に、ロイコトリエンの基本的構造骨格は、最も重要な代表例について下記の式で示されるように、1-位、5-位及び6-位に特性置換基を有する、不飽和結合を多数有する線状イコサン酸(icosanic acid)によって形成される。



LTC-4: $R^1 = HOCOCH(NH_2)CH_2CH_2CO-$,
 $R^2 = -NHCH_2COOH$

LTD-4: $R^1 = H-$, $R^2 = -NHCH_2COOH$

LTE-4: $R^1 = H-$, $R^2 = -OH$

ヒドロキシ基のO-原子がS-原子に対して上ランスー配置である、好ましい化合物に関する前記一般式(I)における立体配置は、下記のとおりである。第一の線の記号は、平面の上にあり、第三の線の記号は従って、平面の下にあり(又はその逆)、これは、示した式に関して、Kahn-Ingold-Prelog 条約により2個の中心炭素原子の相対的配置(RS)-(SR)に相当する。

本発明は、更に、本発明による前記化合物の製造方法、及び活性成分としてこれらの化合物を含む医薬組成物、及びこのような組成物を非化学的方法で製造する、対応する製造方法に関する。本発明は、更に、前記の化合物及び医薬組成物を、特に、本発明の化合物の顕著なロイコトリエン拮抗活性及び/又はホスホリパーゼ抑制活性を利用しうる病状の軽減及び治療に、例えば種々の型のアレルギーの場合、特に喘息の場合及び特に、皮膚及び粘膜の炎症の場合に治療のため使用することに関する。

直接発作を起こす過敏性反応の第一原因として

(式において、立体的配置は、下記のとおりである：オレフィン鎖全体は紙面の平面にあり、矢形で示した原子価結合線は紙面の上に伸び、破線は紙面の下方に伸びる。)

ロイコトリエンは、その生理学的性質において、一般に、極めて多様な種類の平滑筋の顕著な収縮を起こす点で特色を示す。健康の観点から、このような作用は一般には望ましくなく、従って、適当なロイコトリエン拮抗剤の探究がこの分野の研究の中心になっている。

本発明による一般式(I)の化合物においては、公知のロイコトリエンの基本的線状構造は、原則として保有され、一般に、血液凝固抑制作用を有する芳香族化合物及び特にヘテロ芳香族化合物に存在する構造的特徴を、硫黄原子を介して、組み合わせる。意外にも、新規化合物は、生体外での種々の試験において、明らかなロイコトリエン拮抗作用を有する。

例えば、本発明による化合物は、約0.1~25 $\mu\text{mol/l}$ の試験濃度範囲で、ロイコトリエン-

D. (LTD. - 前記の説明参照) によって誘発された平滑筋の収縮を抑制する。この、いわゆる LTD. - 拮抗作用は、例えば下記の方法で実験的に証明される：

体重300～400gのモルモットの回腸から採取し、臓器浴中で38℃のタイロッド溶液中で1gの負荷で酸素95%と二酸化炭素5%の混合物を吹き込みながら保温したセグメントにおいて、合成ロイコトリエン-D₄ (カリウム塩の形で) で収縮を引き起こさせ、同緊張線を記録する。2分間予備保温した後、試験物質による抑制の程度を確認し、IC₅₀、すなわち、試験収縮を50%だけ減少する濃度として評価する。LTD. 拮抗作用は、モルモットに対する気管支収縮標準試験によってエアロゾール投与を用いて生体内でも証明することができる。(試験方法の説明は、特開昭61-18756号公報第165～170頁を参照されたい。)

意外にも、一般式(1)の化合物は、他の、生理学的に重要な酵素系に対しても顕著な抑制作用を有する。例えば、ヒトの白血球からのホスホリ

パーゼA₂の抑制が、約0.5～50 μmol / l の試験濃度範囲で観察された(この測定に関する実験方法は、前記の特開昭61-18756号公報参照)。同様に、ヒトの血小板からのホスホリパーゼCの抑制は、約1～100 μmol / l の試験濃度範囲で観察された(実験方法については、前記の特開昭61-18756号公報参照)。

これらの方法によって生体外で示される抗アレルギー作用及び抗炎症作用は、動物試験で生体内でも確認される。例えば、局所抗炎症活性は、例えば、G. Tonelli及びL. Thibaultによって開発された方法(Endocrinology 77, 625, (1965))により、正常ラットの耳にクロトン油で誘発した浮腫を約1～約100 mg/mlの投与量範囲で抑制することによって証明することができる。

本発明による一般式(1)の化合物は、これらの有用な薬理作用を有するため、ロイコトリエンのアレルギー誘発作用が病的状態を生じ、これを軽減或いは排除すべき全ての場合に治療に使用することができる。従って、これらの化合物は、例

えばアレルギー状態、例えば、特に喘息の治療に使用しうるばかりでなく、更に枯草熱及び、囊胞性繊維症を含めて閉塞性肺疾患の治療にも使用しうる。同様に、これらの化合物は、抗炎症活性を有するため、炎症抑制剤、特に外用(局所)皮膚消炎剤として、軽い皮膚過敏症、接触型皮膚炎、発疹及び火傷のような任意の種類の炎症性皮膚病の治療に、また、粘膜消炎剤として、粘膜、例えば眼、鼻、唇、口及び性器又は肛門領域の炎症の治療に適當である。これらの化合物は、日焼け防止剤としても使用することができる。更に、種々の血液ファクターに対する高い抑制活性は、一般式(1)の化合物を血栓症及び血液凝固範囲の治療に使用する可能性を示唆する。

前記のように、本発明による一般式(1)の化合物とロイコトリエンとの間には、特に、冒頭に挙げた隣接S-及びO-原子の好ましいトランス配置及び基(L)の線状構造において、一般的類似性がある。しかしながら、本発明による化合物は、線状基(L)が特異的な末端カルボキシ基を

有しないか、又は変動する数のハロゲン原子で置換されている点で、ロイコトリエンとは異なる。また、ロイコトリエンとは異なり、基(L)中の多重結合の数、特徴及び空間配置は、本発明の化合物はそれを有しないか又はフェニレン基で置換されていてもよいので、限定的ではない。更に、基(L)の全長は、広い範囲内で、活性に対しては付随的であり、2個の前記の不飽和炭素原子の絶対的配置も、相対的配置も、例えば活性5(R), 6(S)-エピマー(天然ロイコトリエンと比較すると、炭化水素鎖(L)の5位及び6位の炭素原子に逆の絶対配置を有する)で証明できるように、活性に関して限定的でない。

一般式(1)中のR^oの好ましい定義のうち、特に水素及び更に炭素原子数1～4のアルカニル基、例えばアセチル基が挙げられる。

前記の一般式(1)において、記号R'は、非置換アルキル基、例えばエチル基、プロピル基及び特にメチル基、又は末端炭素原子が塩基若しくは特に弗素で置換された類似のアルキル基、例え

ばクロロメチル基若しくはフルオロメチル基、2-フルオロエチル基又は3-フルオロプロピル基又は過フルオロアルキル基、例えば、特にトリフルオロメチル基が好ましい。

記号 R^* で表される脂肪族基は、線状基、例えば炭素原子数5~15、好ましく炭素原子数7~12のアルキル基、例えば、特にヘプチル基、ノニル基、ウンデシル基及びドデシル基、又は1個、2個若しくは3個の多重結合、例えば三重結合及び特に二重結合をシス-若しくはトランス-配置で、必要に応じて任意の組み合わせで有する、対応するモノ-或いはポリ不飽和基であるのが好ましい。これらの多重結合は、硫黄原子にできるだけ近接して存在する、すなわち、硫黄を有する炭素原子に対して α 、 β -位に又はAで表されるビニレン基と共役して存在するのが好ましい。この種の好ましい基 R^* は、例えば1-アルケニル基、1,3-アルカジエニル基及び1,3,6-アルカトリエニル基、例えば特に1-ヘプテニル基、1-オクテニル基、1-ノネニル基、1-デセニ

ル基、1-ウンデセニル基及び1-ドデセニル基又は1,3-オクタジエニル基、1,3-デカジエニル基、1,3-ドデカジエニル基及び1,3,6-ドデカトリエニル基であり、これらの基において、すべての二重結合がそれぞれ独立にシス-又はトランス-配置で存在することができ、また、任意の組み合わせを形成することができる。

一般式(1)中の記号Aで表されるビニレン基は、シス-又はトランス-配置で存在してよい。

一般式(1)中の記号 B' が炭素原子数1~7のアルキレン基を表す場合、その基は、部分式 $-(CH_2)_a-$ (式中aは1~7、好ましくは2~4である)の基であるのが好ましい。また、記号 B' がフェニレン基を表す場合には、その基はm-フェニレン基であるのが好ましい。基 R' を無視すれば、 B' は、1個以上の炭素原子数1~4のアルキル基、特にメチル基で置換されていてよい(合計の炭素原子数は最高6個)が、非置換であるのが好ましい。

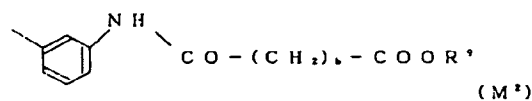
一般式(1)中の B^* は、単結合又はフェニレ

ン基、例えば、特に、o-又はp-フェニレン基であるのが好ましく、記号 B' の場合と同様に、フェニレン基は、更に合計炭素原子数6以下のアルキル基を有していてよいが、非置換であるのが好ましい。 B^* がフェニレン基を表す場合、Aは単結合又はビニレン基を表すのが好ましい。

前記の一般式(1)に定義した記号 R^* は、記号 R^* の構成成分として、好ましくはメチル基及び特に水素を表し、また、他方、フェニル環の置換基としては、水素又はプロピル基を表すのが好ましい。

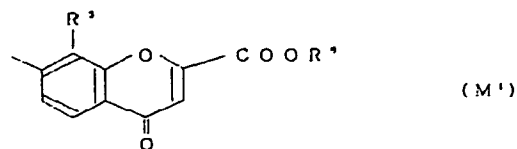
部分式(M)の芳香族基、すなわち、フェニル基がm-又はp-位に脂肪族置換基を有するこれらの基のうち、 R^* 及び R' がそれぞれ水素を表し、Xが単結合を表し、 R^* が基 $-CO-(CH_2)_b-COOR^*$ (式中bは好ましくは2を表し、 R^* はメチル基、エチル基又は好ましくは水素を表す)を表すもの、及び特に、 R^* 及び R' がそれぞれ水素を表し、Xが基 $-NH-$ を表し、 R^* が基 $-CO-(CH_2)_b-COOR^*$

(式中bは0、2又は好ましくは1を表し、 R^* はメチル基、エチル基又は好ましくは水素を表す)を表すもの、すなわち、部分式:

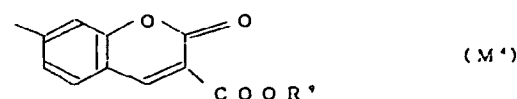


(式中b及び R^* は前記のものを表す)の基が挙げられる。

部分式(M)のヘテロ芳香族基のうち、特に、クロメンから誘導された酸素含有基、特に、部分式(M''):



又は部分式(M'''):



〔式中 R^2 は前記のものを表し、好ましくはプロピル基又は特に水素を表し、 R^3 はエチル基又は特にメチル基及び好ましくは水素を表す〕の基が挙げられる。

部分式 (M) のヘテロ芳香族基のうち、キノリンから誘導され、部分式 (M²):



〔式中 R^9 はエチル基又は特にメチル基又は水素を表し、 R^{10} はハロゲン、例えば特に塩素又は更に特に、メトキシ基を表す〕を有する窒素含有基が挙げられる。

前記の化合物は、更に、特に好ましいものとして、カルボキシ基が塩、特にアルカリ金属塩の形で存在する化合物を包含する。

一般式 (I) の残りの化合物は、その個々の特性に応じて、塩の形で存在することもできる。適切な酸性を有する化合物、例えば特に遊離カルボキシ基を有する化合物は、塩基、例えば、特に無

機塩基との塩、好ましくは生理学的に許容しうるアルカリ金属塩、特にナトリウム塩及びカリウム塩を形成することができる。適切な塩基性を有する一般式 (I) の化合物、例えば前記の部分式

(M²) のキノリン誘導体のエステルは、常用の薬学的に許容しうる酸との酸付加塩、特に生理学的に許容しうる塩の形で存在することができる。無機酸のうちでは、特にハロゲン水素酸、例えば塩酸及び硫酸及び磷酸又はピロ磷酸が挙げられ、有機酸のうちでは、特にスルホン酸、例えば芳香族スルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エンボン酸及びスルファニル酸、又は低級アルカンスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸及びエチレンジスルホン酸、更に、脂肪族、脂環式、芳香族又はヘテロ環式カルボン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、りんご酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、蔞酸、ビルビン酸、フェニル酢酸、安息香酸、

p-アミノ安息香酸、アントラニル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、サリチル酸及びp-アミノサリチル酸、及びアスコルビン酸が挙げられる。塩基性及び酸性官能基を含む一般式 (I) の化合物、例えば、遊離カルボキシ基を有する部分式 (M²) のキノリン誘導体は、分子内塩の形であってもよい。

本発明による一般式 (I) の化合物のうち、記号が下記の実義を有する、すなわち、 R^0 が炭素原子数1~4のアルカノイル基又は、好ましくは水素を表し、 R^1 がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、 R^2 が炭素原子数7~15の線状アルキル基又は2、3個若しくは、好ましくは1個の二重結合を有する対応する基、例えば前記の基を表し、Aがシス-又はトランス-ビニレン基を表し、B¹ が炭素原子数2~5、好ましくは炭素原子数2又は3個の線状アルキレン基を表し、B² が単結合を表し、Mが部分式 (M²)、(M³)及び好ましくは (M¹)の下に挙げた定義を有する化合物が挙げられ、これらの化

合物のうち、殊に、遊離カルボキシ基を有する化合物及びその薬学的に許容しうる塩、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩及びカリウム塩が挙げられる。

更に、記号が下記の実義を有する、すなわち、 R^0 が炭素原子数1~4のアルカノイル基又は、好ましくは水素を表し、 R^1 がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、 R^2 が炭素原子数7~15、好ましくは炭素原子数8~12の線状アルキル基、例えば前記の基を表し、Aが単結合又はシス-若しくはトランス-配置のビニレン基を表し、B¹ が炭素原子数2~5、好ましくは炭素原子数2又は3個の線状アルキレン基を表し、B² がフェニレン基、特にo-又はp-フェニレン基を表し、Mが部分式 (M²)、

(M³)及び好ましくは、(M¹)の下に挙げた定義を有する一般式 (I) の化合物が挙げられ、これらの化合物のうち、殊に、遊離カルボキシ基を有する化合物及びその薬学的に許容しうる塩、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩及びカリ

ウム塩が挙げられる。

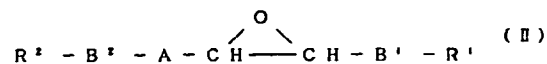
特に、記号が下記の定義を有する、すなわち、 R^0 が炭素原子数1～4のアルカノイル基又は、好ましくは水素を表し、 R^1 がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、 R^2 が炭素原子数7～15の線状アルキル基又は2、3個又は好ましくは1個の二重結合を有する対応する基、例えば前記の基を表し、Aがシスー又はトランスービニレン基を表し、 B^1 がフェニレン基、特にm-フェニレン基を表し、 B^2 が単結合を表し、Mが部分式 (M^2) 、 (M^3) 及び好ましくは (M^1) の下に挙げた定義を有する一般式(I)の化合物が挙げられ、これらの化合物のうち、殊に、遊離カルボキシ基を有する化合物及びその薬学的に許容しうる塩、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩及びカリウム塩が挙げられる。

更に、特に、記号が下記の定義を有する、すなわち、 R^0 が炭素原子数1～4のアルカノイル基又は、好ましくは水素を表し、 R^1 がメチル基、クロロメチル基又はトリフルオロメチル基を表し、

R^2 が炭素原子数7～15、好ましくは炭素原子数8～12の線状アルキル基、例えば前記の基を表し、Aが単結合又は特に、シスー若しくはトランスー配置のビニレン基を表し、 B^1 がフェニレン基、特にm-フェニレン基を表し、 B^2 がフェニレン基、特にo-又はp-フェニレン基を表し、Mが部分式 (M^2) 、 (M^3) 及び好ましくは (M^1) の下に挙げた定義を有する一般式(I)の化合物が挙げられ、これらの化合物のうち、殊に、遊離カルボキシ基を有する化合物及びその薬学的に許容しうる塩、例えばアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩及びカリウム塩が挙げられる。

更に、実施例に記載した一般式(I)の化合物が特に挙げられる。

本発明によるチオエーテルは、自体公知の方法で、例えば下記の方法で製造することができる：最高11個の炭素原子数を有し、冒頭に記載した基(L)に対応する、特に部分式(II)：



(式中A、 B^1 、 B^2 、 R^1 及び R^2 は前記のものを表し、好ましくは、オキシラン環の2個の水素原子は、相互にトランスー配置で存在する)の脂肪族シスー又は、好ましくはトランスーエポキシドを一般式(III)：



(式中Mは前記のものを表す)の、前記の基(M)に対応するメルカプト誘導体又はその塩と反応させ、必要に応じて、 R^0 が水素を表す一般式(I)の得られた化合物を R^0 が炭素原子数1～7のアルカノイル基を表す、対応する化合物にアシル化し、及び／又はエステル形で存在する化合物を遊離酸又は塩に加水分解し、及び／又は塩形成性を有する、得られた遊離化合物を塩に変え、及び／又は対応する塩の形から化合物を遊離させる。

この反応は、自体公知の条件下に、約-20℃～約+50℃の温度で、好ましくは室温で、特に塩基性媒体中、例えばアミン、特に第三級脂肪族、アリール脂肪族又は飽和ヘテロ乾式アミン、例えばトリアルキルアミン(例えばトリエチルアミン)

若しくはエチルジイソプロピルアミン)、ジアルキルベンジルアミン(例えばN,N-ジメチルベンジルアミン)、N,N-ジアルキルアニリン(例えばN,N-ジメチルアニリン)又はN-メチル-若しくはN-エチル-ピペリジン又はN,N'-ジメチルピペラジンの存在で実施する。通常、反応を不活性有機溶剤、例えば低級アルコール、例えばメタノール又はエタノール中で実施する。

主工程で形成されたヒドロキシ基のアシル化は、後から実施してもよく、 R^0 が炭素原子数1～7のアルカノイル基を表す一般式(I)の化合物を生じる反応であり、自体公知の方法で、例えば、 R^0 が水素を表す一次生成物を所望の酸、例えばギ酸、又は適当な反応性酸誘導体、特にハライド(好ましくは塩化物)、対称無水物、混成無水物(特にトリフルオロ酢酸との無水物)又はケテンで処理することによって実施することができる。反応媒体として、例えば、過剰のアシル化剤、及び中性の非アシル化可能性有機溶剤、例えば炭化

水素（例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン）、ハロゲン化炭化水素（例えば塩化メチレン、クロロホルム）、エーテル（例えばジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、酸エステル（例えば酢酸エチル）及び酸アミド（例えばアセトアミド、ジメチルホルムアミド）、及び場合により種々の塩基性の非アシル化可能性有機塩基、例えばヘテロ芳香族塩基（例えばピリジン、コリジン、キノリン）、第三級アミン（例えばトリエチルアミン、N-エチルピペリジン、N-メチルモルホリン、N, N'-ジメチルピペリジン）又は1, 5-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-ウンデカ-5-エンを使用することができる。また、操作を、すべてのこれらの溶剤の有利な組み合わせを用いて実施する。反応温度は、約-70℃〜混合物の沸騰温度の範囲、好ましくは約-20℃〜約+30℃の範囲であってよい。

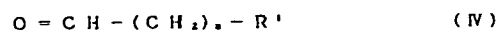
主反応（エポキシドとの縮合）には、一般式（Ⅲ）のメルカプト成分を特にその炭素原子数1

〜4のアルキルエステル（例えばメチルエステル又はエチルエステル）の形で使用する。本発明による最終生成物が遊離酸又はその塩の形であるのが望ましい場合には、生成するエステルを加水分解しなければならない。加水分解は、常用の条件下で、例えばアルカリ金属炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）又は希アルカリ金属水酸化物（例えば水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）を使用して、水の存在で水と混和しうる溶剤、例えば低級アルコール（例えばメタノール又はエタノール）又は環状エーテル（例えばテトラヒドロフラン又はジオキサン）中で約0〜80℃で、好ましくは室温で実施する。特に鋭敏な化合物の場合には、更に緩和な条件を用いて、例えば特に低温で（好ましくは室温以下で）、化学量論的当量のアルカリを用いて、短い反応時間を用い、場合により、例えば薄層クロマトグラフィーにより分析監視しながら、アルカリにあまり安定でない基を保持しながらエステル基を除去することができるが、この操作の経過中に基R^o中

のアシル化されたヒドロキシ基が、一般に同時に除去される。

本発明による縮合工程用の出発原料は、自体公知であるか、又は公知の類似方法により自体公知の方法で得ることができる。例えば、一般式（Ⅱ）の重要なメルカプト化合物は、記載されており（例えば、欧州特許出願公開第0123543号公報参照）、他の類似の酸は、対応する公知出発原料から出発して同じ方法で得ることができる。

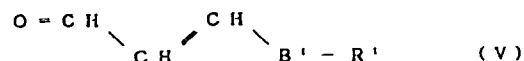
出発原料として使用するシス-又は好ましくはトランス-エポキシド、例えば前記の一般式（Ⅱ）のエポキシドは、特に、ロイコトリエンの合成に使用されるのと同じ方法を用いて製造することができる。例えば、代表的一般的な合成法においては、出発原料として、R¹-置換ベンズアルデヒド又は一般式（Ⅳ）：



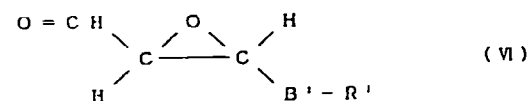
（式中a及びR¹は前記のものを表す）の飽和脂肪族アルデヒド（アルカナール）を使用する。

この化合物をホルミルメチレントリフェニルホ

スホラン（又は均等な試薬）と縮合させて、一般式（Ⅴ）：



（式中B¹は前記のものを表す）の、対応するα, β-不飽和アルデヒド、すなわち、2-トランス-アルケナールを生成する。次いで、この化合物を自体公知の方法で、好ましくは弱アルカリ性条件下に（例えばアルカリ金属炭酸塩の存在で）、過酸化水素水溶液を用いてエポキシ化して、トランス-エポキシド、すなわち一般式（Ⅵ）：



（式中B¹は前記のものを表す）の2（RS）、3（SR）-エポキシ-アルカナールを生成する。同様の方法で、シス-二重結合を有するアルデヒドは、2（RS）、3（RS）-エポキシアルデヒドにおいて対応するシス-エポキシ配置を生じる。このエポキシアルデヒドを対応する公知ベン

ジリデン又はアルキリデントリフェニルホスホランと縮合させることによって、縮合させて所望のトランス-不飽和エポキシド、例えばAがビニレン基を表す前記一般式(II)のエポキシドにすることができる。ポリ不飽和エポキシド、例えばR¹が1個以上の二重結合を有する一般式(II)のエポキシドには、間接的代替法がある。すなわち、その連鎖中に不飽和結合を有するイリデンホスホランとのヴィッテッヒ反応の代わりに、一般式(IV)のアルデヒドをまず4-トリフェニルホスホニリデンブチルアルデヒド(4-トリフェニルホスホニリデンブタナール)を用いて炭素原子数4個だけ延長し、エポキシド化し、生成する4(RS), 5(RS)-エポキシ-2-アルケナールだけを単一の飽和アルキリデントリフェニルホスホラン又はあまり複雑でないベンジリデン若しくはアルケニリデントリフェニルホスホランと縮合させて所望のエポキシド(例えば、一般式(II)のエポキシド)にする。Aが単結合を表し、B¹がフェニレン基を表す一般式(II)のエ

ポキシドの場合には、一般式(IV)のアルデヒドを対応するベンジリデントリフェニルホスホランと反応させ、その後エポキシド化する。しかし、この場合には、通常、シス-及びトランス-ステリル誘導体の混合物が形成され、これを2種の個々の異性体に分離しなければならないか、又は2種の異性体エポキシドの混合物を生じ、これから、次に、主工程において4種の立体異性体が形成される。

個々のジアステレオマーが望ましい場合には、任意の段階で、出発原料の個々のジアステレオマーを使用するか、又はラセミ体若しくは光学的に不活性な出発原料から、立体選択性反応条件又は光学活性試薬によって優先的にジアステレオマーを形成するか、又はラセミ体ジアステレオマー混合物を、場合により光学的に活性な助剤を使用して、物理的分離方法により光学的に個々のジアステレオマーに分離するのが有利である。

しかしながら、立体化学の観点から、本発明による一般式(II)及び(III)の生成成分の縮合並

びに出発原料の製造は、特に、個々の場合に立体化学的に均一な出発原料を使用し、例えば光学活性試薬及び/又は助剤を使用することによって、できるだけ立体選択的に反応を実施し、反応の直後に反応混合物から立体化学的に均一な生成物を単離することによって実施する。例えば、不飽和出発原料を製造する際には、生成しうるシス-及びトランス-二重結合を有する異性体を、直ちに互いに分離するが、この目的には、常用の物理的分離方法、例えば、特にクロマトグラフィーが適当である。主反応には、特に、一般式(II)のエポキシドを個々のトランス-立体異性体として、しかしラセミ体の形で(オレフィンのエポキシド化によって通常得られる形で)使用する。一般式(III)のメルカプト成分は、光学的に活性である場合には、個々の光学的对準体の形で使用するのが好ましい。これにより、生成する2種の光学活性ジアステレオマーを単に常用の物理的方法、例えばクロマトグラフィーによって相互に分離することが可能になる。光学的に不活性なメルカプト

成分を使用する場合には、個々の光学活性生成物を得るには、光学的に活性な助剤を用いて対準体に分解する方法、例えば光学活性塩基との塩を形成させる方法を使用することが絶対的に必要である。適当な分離方法はすべて自体公知であり、反復するか、又は相互に好適に組み合わせることができる。

遊離形の新規化合物とその塩の形のそれとの間には密接な関係があるため、以上及び以下の記載において、遊離化合物又はその塩とは、それぞれ対応する塩又は遊離化合物をも意味するものとする。

本発明は、更に、方法の任意の段階で中間体として得られる化合物を出発原料として使用し、残りの工程を実施するか、又は出発原料を塩の形で使用するか、又は反応条件下に形成させる実施態様にも関する。

本発明は、また、本発明による工程及びその初期段階に製造される新規出発原料及び中間体に関する。

出発原料及び反応条件を、特に好ましいとして上記した化合物が得られるように選択するのが好ましい。

本発明は、更に、本発明による一般式(1)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を1種含む医薬組成物及び薬剤に関する。本発明による医薬組成物は、特に、哺乳動物、特にヒトに局所投与用及び、特に、例えばエアロゾル、微粉末又は微細に噴霧される溶液の形で、吸入投与用に調製され、活性成分を単独で又は薬学的に許容しうる担持物質と一緒に含む組成物である。

外用及び局所に使用する医薬製剤は、例えば、皮膚の治療用には、ローション及び液体又は半固体の水中油型又は油中水型エマルジョンを含むクリーム、及び軟膏(好ましくは保存剤を含む)である。眼の治療に適當な製剤は、水溶液又は油性溶液中に活性化化合物を含む点眼剤、及び好ましくは滅菌状態で製造された眼軟膏である。鼻の治療に適當な製剤は、エアロゾル剤及び噴霧剤(氣道の治療のため以下に記載するのと同様)、外鼻

孔からの迅速な吸入により投与される粗粉末、及び、特に、活性化化合物を水溶液又は油性溶液中に含む点鼻剤である。口腔の局所治療に適當な薬剤は、一般に糖及びアラビアゴム又はトラガント(香料が添加されていてよい)から形成される組成物中に活性化化合物を含む口内錠、及び、例えばゼラチン及びグリセリン又は糖及びアラビアゴムから成る不活性組成物中に活性成分を含む軟質ローチ剤を包含する。

エアロゾル剤又は噴霧剤の形で投与するのに適當な医薬組成物は、例えば、適當な薬学的に許容しうる溶剤、例えば、特に、エタノール及び水、又はこのような溶剤の混合物と共に一般式(1)の活性成分の溶液、懸濁液又はエマルジョンである。必要に応じて、組成物は、他の医薬助剤、例えばノニオン性又はアニオン性界面活性剤、乳化剤及び安定剤、並びに他種の活性成分を含んでよく、また、噴射ガス、例えば加圧不活性ガス、又は、特に、好ましくは通常の大気圧以下で通常の室温以下(例えば約-30℃~+10℃)で沸

騰する易揮発性液体、例えば少なくとも部分的に弗素化されたポリハロゲン化低級アルカン、又はこのような液体の混合物と混合するのが特に有利である。主として、完成された形の対応する薬剤の製造用の中間体又はストック混合物として使用される、このような医薬組成物は、活性成分を通常約0.1~約10重量%、特に約0.3~約3重量%の濃度で含む。完成された形の薬剤を製造するには、このような医薬組成物を適當な容器、例えば小さいビン及び耐圧ビン(このような目的に適當な噴霧装置又は弁を備えている)に入れる。弁は、操作する際に、活性成分の所定投与量に対応する所定量の液体を放出する計量弁として構成されているのが好ましい。完成品の薬剤を製造する場合には、ストック溶液の形の対応量の医薬組成物、及び噴射剤を別々に容器中に入れ、その後混合することもできる。投与すべき一般式(1)の活性成分の投与量及び投与頻度は、個々の化合物の特定の活性及び作用の持続、治療すべき病気の症度及びその症状並びに治療すべき哺乳動物の

性別、年齢、体重及び個々の応答性に左右される。体重75kgの哺乳動物(特に、人間)に対する、本発明による一般式(1)の化合物の推奨される日用量は、平均して約10mg~約500mg、好ましくは約25mg~約250mgの範囲であると思われる、必要に応じて1日に数回投与するのが有利である。

本発明は、更に、ロイコトリエンのアレルギー誘発作用に起因し、特に喘息の場合に起こる、哺乳動物、特に人間の身体の病的状態及び/又は症状の軽減又は治療のための、本発明による一般式(1)の活性成分の使用に関する。この使用及び相応する処理方法は、感染した身体又は身体部分を抗アレルギー有効量の本発明の化合物(単独で、又は医薬、特に吸入のため調製された医薬組成物の形で)で治療することを特徴とする。"抗アレルギー有効量"とは、ロイコトリエンによって起こる収縮を著しく抑制するのに充分な、活性成分の量を意味する。

下記の実施例は、本発明を更に詳細に説明する

もので、本発明の範囲を限定するものではない。
温度はすべて、摂氏で示す。

(実施例)

例 1:

3-(5(S), 6(R)-5-ヒドロキシ-7-シス-ペンタデセン-6-イルチオ)-マロンアニリン酸メチルエステル及びその5(R), 6(S)-立体異性体

メタノール10 ml中の5(S), 6(S)-5, 6-エポキシ-7-シス-ペンタデセン1.1 gの溶液にトリエチルアミン6.2 ml及び3-メルカプトマロンアニリン酸メチルエステル(欧州特許出願公開第 0123543号公報) 1.2 gを添加し、全体を室温で16時間攪拌し、真空中で蒸発により濃縮乾燥し、残渣をシリカゲル上でヘキサノ/酢酸エチル(3:2)でクロマトグラフィーする。標題の化合物は淡黄色油の形で得られる。

(α)_D²⁰ = +3.3 ± 1.6° (c = 0.62%, クロロホルム中)。

ンス-ヘプタノール13.2 gが沸点71.5~72℃/13 mbarの無色油の形で得られる。

b) 2(R), 3(R)-2, 3-エポキシヘプタノール

無水条件下に、塩化メチレン1.1 l中のオルトタタン酸テトライソプロピル66.3 ml及びD-(+)-酒石酸ジエチルエステル38.51 mlの攪拌溶液に-23℃で、2-トランス-ヘプタノール(前項参照)25.7 g及びトルエン中のtert-ブチルヒドロペルオキシド3.2 M溶液140 mlを順次添加し、全体を-20℃で16時間保持し、-23℃で濃度10%のL-酒石酸水溶液56 mlを滴加する。更に30分後、混合物を+20℃に加温し、更に、有機層が明瞭に分離されるまで、攪拌する。有機層を濃度1%の亜硫酸ナトリウム水溶液1 lと共に1時間攪拌し、分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、水流ポンプの真空中で濃縮する。残渣をジエチルエーテル1.6 lに溶解し、0℃に冷却し、N水酸化ナトリウム溶液67.5 mlを滴加し、全体を0℃で30分攪拌

同様の方法で、対応する5(R), 6(R)-エポキシドから立体異性体の3-(5(R), 6(S)-5-ヒドロキシ-7-シス-ペンタデセン-6-イルチオ)-マロンアニリン酸メチルエステルが得られる。

出発原料として使用した5(S), 6(S)-5, 6-エポキシ-7-シス-ペンタデセンは、例えば、下記の方法で製造する:

a) 2-トランス-ヘプタノール

エーテル200 ml中の2-ヘプタノール16.9 gをエーテル400 ml中の水素化アルミニウムリチウム10 gの溶液に、攪拌しながら0℃で30分以内に滴加し、生じる反応混合物を一夜還流下に沸騰する。氷水浴中で冷却しながら酢酸エチル40 mlを添加することによって過剰のLiAlH₄を破壊し、生じる反応混合物をエーテルと冷1N硫酸との間に取り、酸性(pH2)にした水層を再びエーテルで抽出し、合した有機抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で蒸発により濃縮する。残渣(18 g)を減圧蒸溜すると、2-トラ

する。分離した有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮すると、無色の不安定な液体の形で2(R), 3(R)-2, 3-エポキシヘプタノールが得られ、これを次の工程で直接加工する。

2(S), 3(S)-エピマーの2, 3-エポキシヘプタノールは、下記の方法で得ることもできる:

塩化メチレン210 ml中のオルトタタン酸テトライソプロピル59.4 ml及びL-(+)-酒石酸ジエチルエステル4.12 gの溶液に-20℃で、塩化メチレン10 ml中の2-トランス-ヘプタノール2.28 g(20ミリモル)、次いで1, 2-ジクロロエタン中のtert-ブチルヒドロペルオキシドの4.1 M溶液9.75 mlを順次添加する。生じる反応混合物を一夜-20℃で放置する。ジメチルスルフィド8 mlの添加後、全体を-20℃~-23℃で45分攪拌し、次いで濃度10%のL-(+)-酒石酸水溶液50 mlを添加し、全体を更に-20℃で30分及び冷却せずに60分攪拌

する。有機相を分離し、その後、水100 mlで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧下に蒸発により濃縮する。残渣をエーテル150 mlに溶解し、0℃で1N水酸化ナトリウム溶液60 mlと共に30分攪拌し、水相を分離し、再びエーテルで抽出し、合した有機抽出液を塩化ナトリウム溶液と共に振盪する。有機部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶剤を真空中で留去すると、2(S), 3(S)-2, 3-エポキシヘブタノール2.3 gが無色の不安定の油の形で得られる。これを次の工程で直接加工する。

c) 2(S), 3(R)-2, 3-エポキシヘブタノール

塩化メチレン500 ml中のクロロクロム酸ピリジニウム110.1 g及び酢酸ナトリウム41.9 gの攪拌懸濁液に塩化メチレン100 ml中の2(R), 3(R)-2, 3-エポキシヘブタノール13.3 gの溶液を30分以内に滴加し、その際、温度を穏和に冷却して25℃に維持する。3時間後、反応混合物をジエチルエーテル500 mlで希釈し、

シリカゲル上でろ過する。ロ液をpH8の磷酸塩緩衝液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲル上で石油エーテル(沸点30~45℃)とジエチルエーテルとの(3:2)混合物を用いてクロマトグラフィーすると、2(S), 3(R)-2, 3-エポキシヘブタノールが無色の液体の形で得られる。生成物は、その2(R), 3(S)-対掌体(下記参照)と同様のスペクトル特性を有する。

2(R), 3(S)-エビマーは、下記の方法で得ることもできる:

塩化メチレン70 ml中の三酸化クロム5.5 g及びビリジン8.76 gの新しく調製した溶液に室温で塩化メチレン28 ml中の2(S), 3(S)-2, 3-エポキシヘブタノール1.2 gの溶液を添加し、生じる反応混合物を更に30分攪拌する。暗色の反応混合物を、析出した物質からデカントし、この物質を塩化メチレン160 mlで洗浄し、合した有機部分をpH8.0の磷酸塩緩衝液80 mlで洗浄する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下

に蒸発により濃縮した後、残留する粗製生成物を90 gのメルク(Merck)シリカゲル60上でトルエンと酢酸エーテルとの(4:1)混合物を用いてクロマトグラフィーする。2(R), 3(S)-2, 3-エポキシヘブタノール46.4 mgが無色の油の形で得られる。 $(\alpha)_D^{20} = +10.1' \pm 1'$ (CHCl₃; 中1.225%) ; IR (CH₂Cl₂): 2950、2925、2860、2815、2730、1722、1462、1432、1380、1360、1230、1156、850 cm⁻¹。

d) 5(S), 6(S)-5, 6-エポキシ-7-シス-ペンタデセン

テトラヒドロフラン4.2 ml及びヘキサメチル磷酸トリアミド1.26 ml中のオクチルトリフェニルホスホニウムブロミド370 mgの溶液に、アルゴン下に-78℃でヘキサン中のブチルリチウムの20%溶液0.31 mlを滴加し、生じる溶液を-78℃で更に30分攪拌する。生じるトリフェニルホスホラニリデンオクテンの溶液にテトラヒドロフラン1.0 ml中の2(S), 3(R)-2, 3-エポキシヘブタノール110 mgの溶液を-78℃で

滴加し、得られる反応混合物を-78℃で更に30分攪拌する。後処理のため、反応混合物をエーテル100 mlとpH8.0の磷酸塩緩衝液30 mlとの間で分配させ、次いで、2相を再びエーテル及び緩衝液でそれぞれ抽出する。合したエーテル性部分を硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で蒸発により濃縮すると、油性粗製生成物421 mgが得られる。これをヘキサンとエーテルとの3:1混合物2~3 mlと共に攪拌し、結晶の形で沈殿したトリフェニルホスフィンオキシドを分離し、ロ液を蒸発により濃縮する。生じる残渣(195 mg)をトリエチルアミン0.5%を含むヘキサン中で調製した酸化アルミニウムカラム(10 g)上で同じ溶剤を用いてクロマトグラフィーする。標題の化合物90.6 mgが粘稠な帯黄色油の形で得られる。

エビマーの5(R), 6(R)-5, 6-エポキシ-7-シス-ペンタデセンは、エビマーの2(R), 3(S)-2, 3-エポキシヘブタノールから同様の方法で得られる。

例 1 A :

3 - (5 (R), 6 (S) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - イコセン - 6 - イルチオ) - マロンアニリン酸メチルエステル

5 (R), 6 (R) - 5, 6 - エポキシ - 7 - シス - イコセン及び 3 - メルカプトマロンアニリン酸メチルエステルから出発する以外は、例 1 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が油状で得られる。

出発原料として使用した 5 (R), 6 (R) - 5, 6 - エポキシ - 7 - シス - イコセンは、2 (R), 3 (S) - 2, 3 - エポキシヘプタナールをトリフェニルホスホラニリデントリデセン (トリデシルトリフェニルホスホニウムブロミドとブチルリチウムから製造) と反応させることによって例 1 d に記載した方法と同様にして得られる。

例 1 B :

3 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - イコセン - 6 - イルチオ) - マロンアニ

リン酸メチルエステル (欧州特許出願公開第0123543号公報) から出発して、例 1 に記載したのと同様の方法で得られる。

例 2 A :

7 - (5 (R), 6 (S) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - イコセン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル

5 (R), 6 (R) - 5, 6 - エポキシ - 7 - シス - イコセン (例 1 A 参照) 及び 7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 1 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が帯黄色油の形で得られる。

例 2 B :

7 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - イコセン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル

5 (S), 6 (S) - 5, 6 - エポキシ - 7 -

リン酸メチルエステル

5 (S), 6 (S) - 5, 6 - エポキシ - 7 - シス - イコセン (2 (S), 3 (R) - 2, 3 - エポキシヘプタナールを使用して例 1 A と同様にして製造) 及び 3 - メルカプトマロンアニリン酸メチルエステルから出発する以外は、例 1 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

$I R (CH_2Cl_2) : 2930, 2850, 1725, 1690, 1590, 1535, 1350 cm^{-1}.$

例 2 :

7 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - ペンタデセン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル及びその 5 (R), 6 (S) - 立体異性体

$(\alpha) D^{20} = -9.5 \pm 1.6^{\circ}$ (クロロホルム中 $c = 0.63\%$) の標題の化合物又はその 5 (R), 6 (S) - 立体異性体は、それぞれ 5 (S), 6 (S) - 又は 5 (R), 6 (R) - 5, 6 - エポキシ - 7 - シス - ペンタデセン及び 7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン

シス - イコセン (2 (S), 3 (R) - 2, 3 - エポキシヘプタナールを使用して例 1 A と同様にして製造) 及び 7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 1 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

$I R (CH_2Cl_2) : 2930, 2860, 1750, 1660, 1600, 1415 cm^{-1}.$

例 3 :

7 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - トランス, 9 - シス - イコサジエン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル

5 (S), 6 (S) - 5, 6 - エポキシ - 7 - トランス, 9 - シス - イコサジエン及び 7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステルを使用して例 1 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

$(\alpha) D^{20} = -9.4 \pm 0.9^{\circ}$ (クロロホルム中 $c = 1.1\%$)

出発原料として使用した5(S), 6(S)-5, 6-エポキシ-7-トランス, 9-シス-イコサジエンは、例えば、下記のようにして製造される:

a) 4(S), 5(S)-4, 5-エポキシ-2-トランス-ノネナール

クロホルム350 ml中の2(R), 3(S)-エポキシヘプタナール(例1c参照)10g及びホルミルメチレントリフェニルホスホラン23.7gの溶液をアルゴン下に1.5時間加熱還流する。冷却した溶液から真空中で室温で溶剤を除去し、残渣をエーテル/ヘキサン(4:1)で洗浄する。ロ液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(5:1、1%トリエチルアミンを含む)を用いてクロマトグラフィーする。標題の化合物が無色油の形で得られる。

b) 5(S), 6(S)-5, 6-エポキシ-7-トランス, 9-シス-イコサジエン

4(S), 5(S)-4, 5-エポキシ-2-トランス-ノネナールをウンデシルトリフェニル

ホスホニウムプロミドと反応させることにより例1dに記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

例3A:

3-(5(S), 6(R)-5-ヒドロキシ-7-トランス, 9-シス-イコサジエン-6-イルチオ)-マロンアニリン酸メチルエステル

5(S), 6(S)-5, 6-エポキシ-7-トランス, 9-シス-イコサジエン(例3b参照)及び3-メルカプトマロンアニリン酸メチルエステルから出発する以外は、例1に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

例4:

7-(5(R), 6(S)-5-ヒドロキシ-7, 9-トランス-11-シス-イコサトリエン-6-イルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

5(R), 6(R)-5, 6-エポキシ-7, 9-トランス-11-シス-イコサトリエン及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロメン-

2-カルボン酸メチルエステルから出発して例1に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

$(\alpha) D^{20} = +198.9 \pm 2.7^\circ$ (CHCl₃ 中, c = 0.38%), UV (CHCl₃): $\lambda_{max}(\epsilon) = 268(34100); 322(11900) \text{ nm}$.

出発原料として使用した5(R), 6(R)-5, 6-エポキシ-7, 9-トランス-11-シス-イコサトリエンは、例えば、下記の方法で製造される:

a) 6(R), 7(R)-6, 7-エポキシ-2, 4-トランス-ウンデカジエナール

塩化メチレン250 ml中の2(S), 3(R)-2, 3-エポキシヘプタナール(例1c参照)6.7gの溶液に、塩化メチレン200 ml中のトリフェニルホスホラニリデンクロトンアルデヒド20.85gの溶液を1時間かけて20℃で滴加し、全体を20℃で更に1時間攪拌する。反応混合物をヘキサン240 ml及び酢酸エチル120 mlで希釈し、シリカゲル上でろ過し、濃縮する。残

液を等量のヘキサン及び酢酸エチルに取り、15分攪拌し、再びシリカゲルでろ過し、濃縮する。異性化のため、生じた、シス, トランス-及びトランス, トランス-異性体の油状混合物をメタノール200 mlに溶解し、次いで、沃素220mgを添加し、全体を20℃で3時間放置する。チオ硫酸ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、溶液を濃縮し、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーする。ヘキサン/酢酸エチル(4:1)で溶離すると、所望の6(R), 7(R)-6, 7-エポキシ-2, 4-トランス-ウンデカジエナールが帯黄色油の形で得られる。 $(\alpha) D^{20} = -21.1 \pm 1.3^\circ$ (クロホルム中 c = 0.75% w/v), $\lambda_{max} = 276 \text{ nm}$, $\epsilon = 29900$; IR (CH₂Cl₂): 2950, 2920, 2850, 2800, 2720, 1678, 1640, 1600, 1460, 1163, 1120, 1007, 985 cm⁻¹.

b) 5(R), 6(R)-5, 6-エポキシ-7, 9-トランス-11-シス-イコサトリエン
テトラヒドロフラン50 ml中のノニルトリフェ

ニルホスホニウムブロミド 5.15 g の、 -78°C に冷却した攪拌溶液に、アルゴン下にトルエン中のブチルリチウムの 1.6 M 溶液 6.85 ml を添加する。 -78°C で 30 分後、混合物に順次、ヘキサメチル麟酸トリアミド 15.1 g 及びテトラヒドロフラン 10 ml 中の 6 (R), 7 (R) - 6, 7 - エポキシ - 2, 4 - トランス - ウンデカジエナール 1.52 g の溶液を滴加し、全体を -78°C で更に 15 分保持し、 0°C に加温する。反応混合物に麟酸塩緩衝液 (pH 8) を添加し、エーテルで抽出する。合したエーテル性抽出液を数滴のトリエチルアミンで安定化し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中 20°C で易揮発性成分を除去する。残渣を少量のエーテルと共に攪拌し、析出する固体のトリフェニルホスフィンオキシドを口過によって除去する。トリエチルアミンを 2% 混合したエーテル/ヘキサンの (4:1) 混合物で洗浄することによって予め調製したシリカゲルカラムで口過することにより口液からトリフェニルホスフィンオキシドを完全に除去する。口液から蒸溜により溶

剤を除去すると、所望の生成物が融点 $31 \sim 32^{\circ}\text{C}$ の淡黄色結晶の形で得られる。

例 5:

3 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - ペンタデセン - 6 - イルチオ) - マロンアニリン酸

標題の化合物のメチルエステル (例 1 参照)

1.2 g をメタノール 30 ml に溶解し、0.1 N 水酸化ナトリウム溶液 2.7 ml を添加する。反応混合物を室温で 40 時間攪拌し、真空中で蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲル上でジクロロメタン/メタノール (9:1) を用いて口過し、溶離液から真空中で溶離剤を除去し、残渣を水に溶解し、1 N 塩酸で酸性にする。水相をエーテルで抽出し、抽出液を硫酸マグネシウム上で乾燥し、口過し、蒸発により濃縮する。標題の化合物が白色樹脂の形で得られる。ナトリウム塩の旋光度:

$(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +17.2 \pm 1.6^{\circ}$ (メタノール中 $c = 0.65\%$)

以下示す

例 5 A:

3 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - トランス, 9 - シス - イコサジエン - 6 - イルチオ) - マロンアニリン酸

標題の化合物は、対応するメチルエステル (例 3 A 参照) から例 5 に記載したのと同様の方法で得られる: $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = -24.2 \pm 0.9^{\circ}$ (メタノール中 $c = 1.16\%$)、UV (メタノール): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 210(\text{sh}) ; 240(37240) \text{nm}$.

例 6:

7 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - ペンタデセン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸

標題の化合物は、対応するメチルエステルから出発して、例 5 に記載したのと同様の方法で得られる。 $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +14.1 \pm 1.5^{\circ}$ (メタノール中 $c = 0.68\%$)

例 7:

7 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7, 9 - トランス - 11 - シス - イコサトリエン - 6

- イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩

標題の化合物のメチルエステル 1.1 g をメタノール 30 ml に溶解し、0.1 N NaOH 2.1 ml を添加する。全体を室温で 10 時間攪拌し、溶液を真空中で濃縮し、逆相カラム (メルクの既調製カラム RP-8) 上でメタノール/水 (3:1) を用いてクロマトグラフィーする。標題の化合物が白色樹脂の形で得られる。

$(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +145.8 \pm 2.6^{\circ}$ (メタノール中 $c = 0.38\%$)、UV (メタノール): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 206(23500) ; 225(23360) ; 267(34340) ; 285(\text{sh}) ; 324(10040) \text{nm}$.

例 7 A:

3 - (5 (R), 6 (S) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - ペンタデセン - 6 - イルチオ) - マロンアニリン酸のナトリウム塩

標題の化合物は、対応するメチルエステル (例 1 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で得

られる。〔 α 〕_D²⁰ = +13.8 ± 2.8° (メタノール中 c = 0.36%)、UV (メタノール) :

$\lambda_{max}(\epsilon)$ = 223 (sh) ; 246 (18200) nm.

例 7 B :

7 - (5 (R), 6 (S) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - ペンタデセン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩

標題の化合物は、対応するメチルエステル (例 2 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で得られる。融点 246 ~ 249 °C ; 〔 α 〕_D²⁰ = 1.1 ± 3.7° (メタノール中 c = 0.27%)、UV (メタノール) : $\lambda_{max}(\epsilon)$ = 206 (22200) ; 223 (19800) ; 260 (sh) ; 267 (14100) ; 324 (11000) nm.

例 7 C :

7 - (5 (R), 6 (S) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - イコセン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸のナトリウム

2 B 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で得られる。UV (メタノール) : $\lambda_{max}(\epsilon)$ = 324 (10560) ; 266 (13320) ; 223 (18640) nm.

例 7 E :

3 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - イコセン - 6 - イルチオ) - マロンアニリン酸のナトリウム塩

標題の化合物は、対応するメチルエステル (例 1 B 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で得られる。〔 α 〕_D²⁰ = +23.9 ± 2.8° (メタノール中 c = 0.36%)

例 8 :

7 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - トランス, 9 - シス - イコサジエン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩

標題の化合物は、対応するメチルエステルから例 7 に記載したのと同様の方法で得られる。

〔 α 〕_D²⁰ = -9.16 ± 1° (メタノール中、c =

塩

標題の化合物は、対応するメチルエステル (例 2 A 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で得られる。〔 α 〕_D²⁰ = 11.3 ± 3.8° (メタノール中 c = 0.27%)

例 7 D :

3 - (5 (R), 6 (S) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - イコセン - 6 - イルチオ) - マロンアニリン酸のナトリウム塩

標題の化合物は、対応するメチルエステル (例 1 A 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で得られる。〔 α 〕_D²⁰ = -15.5 ± 2.3° (メタノール中 c = 0.43%)、UV (メタノール) :

$\lambda_{max}(\epsilon)$ = 223 (sh) ; 246 (18100) nm.

例 7 E :

7 - (5 (S), 6 (R) - 5 - ヒドロキシ - 7 - シス - イコセン - 6 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸のナトリウム塩

標題の化合物は、対応するメチルエステル (例

0.8%)

例 9 :

7 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6, 10 - シス, 8 - トランス - ノナデカトリエン - 5 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル

メタノール 10 ml 中の 4 (R), 5 (R) - 4, 5 - エポキシ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 6, 10 - シス, 8 - トランス - ノナデカトリエン 0.67 g の溶液に、トリエチルアミン 0.74 g 及び次いで 7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステルをアルゴン下に攪拌しながら添加する。褐赤色の溶液を 20 °C で 16 時間攪拌し、蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (7 : 3) を用いてクロマトグラフィーし、標題の化合物が黄色結晶の形で得られる。

IR (CH₂Cl₂) : 3020, 2970, 2940, 2860, 1750, 1670, 1610, 1420, 1150 cm⁻¹.

出発原料として使用した4(R), 5(R)-4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6, 10-シス, 8-トランス-ノナデカトリエンは、例えば、下記のようにして製造される:

a) 6, 6, 6-トリフルオロ-2-トランス-ヘキセン酸エチルエステル

J. Am. Chem. Soc. 104, 3527~29 (1982) と同様にして、メジチレン50 ml中の $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 3.42 g (10ミリモル)を0.3 lのオートクレーブ中に0℃で入れ、3, 3, 3-トリフルオロプロペン0.5モルを導入し、次いで室温で、順次65パールの一酸化炭素及び65パールの水素を加える。反応混合物を110℃に加熱し、COと H_2 の(1:1)混合物(v/v)を添加することにより圧力を130パールで一定に保持する。理論量のCO/H₂混合物が吸収された後(1~5時間)、全体を0℃に冷却し、オートクレーブを常圧に戻す。粗製混合物を少量のメジチレンですすいだ後、室温で塩化メチレン600 ml中のエトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホ

ラン156.8 g (0.45モル)の溶液を徐々に添加する。穏和な発熱反応が停止した後、全体を室温で2½時間攪拌し、次いで、蒸発により濃縮する。残渣をペンタン(約100 ml)でスラリーにし、沈殿したトリフェニルホスフィンオキンドを除去し、減圧蒸留を実施する。所望のエステルが無色油(沸点78~82℃/26 mmHg)の形で50%の収率で得られる。

b) 6, 6, 6-トリフルオロ-2-トランス-ヘキサノール

ジエチルエーテル70 ml中の6, 6, 6-トリフルオロ-2-トランス-ヘキセン酸エチルエステル(前記)10 gの溶液を0~5℃に冷却し、この温度でヘキサン中の1 Mジイソブチルアルミニウムヒドライド溶液102 mlを添加する。次いで、反応混合物を0~5℃で5分攪拌し、6 N塩酸約200 mlで注意深く加水分解する。有機相を分離し、水相をエーテルで更に3回抽出する。合した有機相を MgSO_4 上で乾燥し、蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(7

: 3)を用いてクロマトグラフィーすると、標題の化合物が無色液体の形で得られる。

c) 2(R), 3(R)-2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノール

絶対に無水の条件下に、 CH_2Cl_2 80 ml中のオルトチタン酸テトライソプロピル6.38 ml及びD-(+)-酒石酸ジエチルエステル4.5 mlの溶液を-70℃に冷却する。この温度で、6, 6, 6-トリフルオロ-2-トランス-ヘキサノール(前記)6.3 g及びトルエン中の2.74 Mtert-ブチルヒドロペルオキシド溶液30.15 mlを添加する。温度を2時間以内に0℃に上昇させ、水110 ml中の硫酸鉄(II) 27 g及び酒石酸11 gの溶液を添加する。10℃で30分攪拌した後、有機相を分離し、水相をエーテルで2回抽出し、合した有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発により濃縮する。残渣をエーテル120 mlに取り、0~5℃に冷却し、飽和NaCl溶液110 ml中のNaOH 4.2 gの懸濁液を添加する。混合物を0~5℃で1時間攪拌し、有機相を分離し、水相をエーテルで3

回抽出する。合した有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発により濃縮する。生じる標題の化合物を更に精製することなく、更に処理することができる。

d) 2(S), 3(R)-2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノール

CH_2Cl_2 40 ml中の塩化オキサリル3.8 mlの溶液を-70℃に冷却し、 CH_2Cl_2 15 ml中のジメチルスルホキシド7 mlを滴加し、その際温度が-60℃を越えないようにする。-70℃で10分攪拌した後、 CH_2Cl_2 40 ml中の2(R), 3(R)-2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノール(cにより製造)6.95 gを15分以内に滴加する。-70℃で更に30分後、トリエチルアミン28.7 mlを滴加し、温度を0℃に上げる。反応混合物を磷酸塩緩衝液(pH 8)上に注ぎ、水相を CH_2Cl_2 で2回抽出し、合した有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発により濃縮する。生じる標題の化合物を更に直接、処理する。

e) 6(R), 7(R)-6, 7-エポキシ-10, 10, 10-トリフルオロ-2-トランス

4-トランス-デカジエナール及び6(R), 7(R)-6, 7-エポキシ-10, 10, 10-トリフルオロ-2-トランス, 4-シス-デカジエナール

CH_2Cl_2 100 ml 中の 2(S), 3(R)-2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサナール 6.87 g の溶液に CH_2Cl_2 150 ml 中の 4-トリフェニルホスホラニリデンクロトンアルデヒド 14.87 g の溶液を 60 分以内に滴加する。反応混合物を 20℃ で更に 1 時間攪拌し、蒸発により濃縮する。残渣をヘキサン/酢酸エチル (1:1) 中に取り、シリカゲルでろ過する。ろ液を蒸発により濃縮し、残渣をシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (4:1) を用いてクロマトグラフィーする。最初のフラクションを蒸発により濃縮すると、標題の化合物の 2-トランス, 4-シス-異性体を得られる。その後のフラクションは、標題の化合物の 2-トランス, 4-トランス-異性体を含む。両方の生成物は黄褐色油である。

() 4(R), 5(R)-4, 5-エポキシ-1,

1, 1-トリフルオロ-6-シス, 8-トランス, 10-シス-ノナデカトリエン

テトラヒドロフラン 20 ml 中のノニルトリフェニルホスホニウムブロミド 1.25 g の攪拌溶液を -78℃ に冷却し、アルゴン下に、ヘキサン中の 1.6 M ブチルリチウム溶液 1.66 ml を添加する。-78℃ で 30 分後、ヘキサメチルリン酸トリアミド 4 g 及び少量のテトラヒドロフラン中の 6(R), 7(R)-6, 7-エポキシ-10, 10, 10-トリフルオロ-2-トランス, 4-シス-デカジエナール 0.45 g の溶液を滴加する。全体を -78℃ で更に 15 分攪拌し、温度を 0℃ に上昇させ、磷酸塩緩衝液 (pH 8) を添加し、エーテルで抽出する。合した有機相を磷酸塩緩衝液 (pH 8) で 3 回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発により濃縮する。残渣を少量のエーテル中に懸濁させ、沈殿したトリフェニルホスフィンオキシドをろ過によって除去し、再び蒸発により濃縮する。生じる標題の化合物を、直接主工程で更に処理する。

以下余白

例 10:

7-(4(R), 5(S))-1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-6, 8-トランス, 10-シス-ノナデカトリエン-5-イルチオ)-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

4(R), 5(R)-4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6, 8-トランス, 10-シス-ノナデカトリエン及び 7-メルカプト-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから例 9 に記載したのと同様の方法で標題の化合物が得られる。IR (CH_2Cl_2): 3020, 2970, 2940, 2860, 1750, 1665, 1610, 1420, 1390, 1150 cm^{-1}

出発原料として使用した 4(R), 5(R)-4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6, 8-トランス, 10-シス-ノナデカトリエンは、例えば、下記の方法で製造される:

例 9 で得られた 6(R), 7(R)-6, 7-エポキシ-10, 10, 10-トリフルオロ

-2-トランス, 4-シス-デカジエナールを例 9 に記載したのと同様の方法で反応させ、後処理して、4(R), 5(R)-4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6, 8-トランス, 10-シス-ノナデカトリエンを得る。

例 11:

7-(4(S), 5(R))-1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-6, 10-シス, 8-トランス-ノナデカトリエン-5-イルチオ)-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

4(S), 5(S)-4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6, 10-シス, 8-トランス-ノナデカトリエン及び 7-メルカプト-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから例 9 に記載したのと同様の方法で標題の化合物が得られる。

出発原料として使用した 4(S), 5(S)-4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6, 10-シス, 8-トランス-ノナデカトリエ

ンは、例えば、下記の方法で製造される：

a) 2 (S), 3 (S) - 2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノール

D - (+) - 酒石酸ジエチルエステルを作用させる以外は、例9 c に記載したのと同様の方法で標題の化合物が無色油の形で得られる。

b) 2 (R), 3 (S) - 2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノール

前の工程からの2 (S), 3 (S) - 2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノールを例9 d に記載したのと同様の方法で処理すると、標題の化合物が得られる。

c) 6 (S), 7 (S) - 6, 7-エポキシ-10, 10, 10-トリフルオロ-2-トランス, 4-トランス-デカジエナール及び6 (S), 7 (S) - 6, 7-エポキシ-10, 10, 10-トリフルオロ-2-トランス, 4-シス-デカジエナール

例11 b からの2 (R), 3 (S) - 2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノールを、例9 e に記載したのと同様の方法で処理して異性体混合物を得、これをクロマトグラフィーにより2-トランス, 4-シス-異性体及び2-トランス, 4-トランス-異性体に分離する。

d) 4 (S), 5 (S) - 4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6, 10-シス, 8-トランス-ノナデカトリエン

6 (S), 7 (S) - 6, 7-エポキシ-10, 10, 10-トリフルオロ-2-トランス, 4-シス-デカジエナールを反応させることにより例9 f に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

例12:

7 - (4 (S), 5 (R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-6, 8-トランス, 10-シス-ノナデカトリエン-5-イルチオ) - 4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

7-メルカプト-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル及び4 (S),

5 (S) - 4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6, 8-トランス, 10-シス-ノナデカトリエン (6 (S), 7 (S) - 6, 7-エポキシ-10, 10, 10-トリフルオロ-2-トランス, 4-トランス-デカジエナール (例11 c 参照) から例9 f と同様にして反応させて製造しうる) から例9 に記載したのと同様の方法で標題の化合物が得られる。

例12 A:

3 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-6-シス-イコセン-5-イルチオ) - マロンアニリン酸メチルエステル

3-メルカプトマロンアニリン酸メチルエステル及び例9 f と同様にして2 (S), 3 (R) - 2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノールをテトラデシルホスホニウムブロミドと反応させて得られる4 (R), 5 (R) - 4, 5-エポキシ-1, 1, 1-トリフルオロ-6-シス-イコセンから例9 に記載したのと同様の方法で標題の化合物が得られる。

法で標題の化合物が得られる。

例12 B:

7 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-6-シス-イコセン-5-イルチオ) - 4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

7-メルカプト-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル及び2 (S), 3 (R) - 2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノールから例9 に記載したのと同様の方法で標題の化合物が得られる。

例12 C:

7 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-6-シス-イコセン-5-イルチオ) - 2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

7-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル及び2 (S), 3 (R) - 2, 3-エポキシ-6, 6, 6-トリフルオロヘキサノールから例9 に記載したのと同様の方法で標題の化合物が得られる。

で標題の化合物が得られる。

例 1 3 :

7 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6, 10 - シス, 8 - トランス - ノナデカトリエン - 5 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸

対応するメチルエステル (例 9 参照) 0.35 g をメタノール 40 ml に溶解し、0℃に冷却し、0.4 N NaOH 8 ml を徐々に添加する。添加が完了したら、全体を室温に加温し、更に 45 分攪拌した。メタノールを室温で蒸発させ、水及び CH_2Cl_2 を残渣に添加し、全体を冷 2 N 塩酸で酸性にする。水相を分離し、次いで、 CH_2Cl_2 で 2 回抽出し、合した有機相を MgSO_4 上で乾燥し、蒸発により濃縮する。標題の化合物が黄褐色粘稠性物質の形で得られる。IR (CH_2Cl_2): 3040, 2950, 2870, 1750, 1670, 1640, 1610, 1425, 1150 cm^{-1} 。

例 1 4 :

7 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6, 8 - トランス,

が得られる。

例 1 6 A :

3 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - シス - イコセン - 5 - イルチオ) - マロンアニリン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル (例 1 2 A 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。(α) $^{20} = -10.0 \pm 2.0^\circ$ (0.5 %、メタノール)

例 1 6 B :

7 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - シス - イコセン - 5 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 1 - カルボン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル (例 1 2 B 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。融点 243 ~ 245℃

例 1 6 C :

7 - (4 (R), 5 (S) - 1, 1, 1 - トリフ

10 - シス - ノナデカトリエン - 5 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸
対応するメチルエステル (例 1 0 参照) から例 1 3 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

例 1 5 :

7 - (4 (S), 5 (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6, 10 - シス, 8 - トランス - ノナデカトリエン - 5 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸

対応するメチルエステル (例 1 1 参照) から例 1 3 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

例 1 6 :

7 - (4 (S), 5 (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6, 8 - トランス, 10 - シス - ノナデカトリエン - 5 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸

対応するメチルエステル (例 1 2 参照) から例 1 3 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物

ルオロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - シス - イコセン - 5 - イルチオ) - 2 - メトキシキノリン - 3 - カルボン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル (例 1 2 C 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。UV (メタノール): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 332 (9300)$, $293 (7380)$, $226 (37960)$, (α) $^{20} = -21.0 \pm 10.0^\circ$ (メタノール中 0.1 %)

例 1 7 :

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ノニルフェニル) - ヘキシルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (RS) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (2 - ノニルフェニル) - ヘキサン 2.42 g, 7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル 1.77 g, トリエチルアミン 16 ml 及びメタノール 30 ml の混合物をアルゴン下に室温で 22 時間攪拌する。次いで、

反応混合物を室温で減圧下に蒸発により濃縮し、残渣をシリカゲル上で CH_2Cl_2 /アセトン(98.5:1.5)を用いてクロマトグラフィーすることにより精製する。7-(1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルが融点65~68℃の淡黄色固体の形で得られる。

$^1\text{R}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$: 3580、2930、2860、1745、1655、1600、1415、1240、1140 cm^{-1} 。

出発原料として使用した1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサンは、下記の方法で得られる:

a) 1-(2-ノニルフェニル)-1-ヘキサノール

マグネシウム屑1.1g、テトラヒドロフラン8ml及び3滴の四塩化炭素の、アルゴン雰囲気下に攪拌した混合物に、テトラヒドロフラン15ml中の2-ノニルブロモベンゼン(欧州特許出願公開第0123543号公報)11gの溶液の1/3を添

加し、全体を還流下に30分加熱撈攪させる。次いで、2-ノニルブロモベンゼンの溶液の残部を30分かけて滴加し、反応混合物を還流下に2時間保持する。テトラヒドロフラン15mlで希釈した後、懸濁液を-10℃に冷却し、テトラヒドロフラン12ml中のヘキサナール4.6gの、-70℃に冷却した溶液に少しずつ添加する。-70℃で1時間攪拌した後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液200mlを添加し、有機層を分離し、水層をエーテルで3回抽出する。合したエーテル性抽出液を乾燥し、蒸発により濃縮した後に残留する残渣をシリカゲル上で増加する量の塩化メチレンと石油エーテルとの混合物を用いてクロマトグラフィーすることにより精製すると、所望の1-(2-ノニルフェニル)-1-ヘキサノールが無色の油の形で得られる。 $^1\text{R}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$: 3600、2960、2925、2855、1465 cm^{-1} 。

b) 1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-ヘキセン

1-(2-ノニルフェニル)-1-ヘキサノ-

ール14.4g、トルエン-4-スルホン酸1水化物2g及びトルエン250mlの混合物を、水分離器を用いて3時間還流下に加熱する。冷却後、反応混合物を濃度10%(w/v)の重炭酸ナトリウム溶液で2回、及び水で2回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発により濃縮し、残渣をシリカゲル上で溶離剤としてヘキサンを用いてクロマトグラフィーすることによって精製する。所望の1-(2-ノニルフェニル)-トランス-ヘキセンが、淡黄色油の形で得られる。 $^1\text{R}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$: 2960、2930、2855、1465、970 cm^{-1} 。

c) 1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサン

塩化メチレン350ml中の1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-ヘキセン13.6gの溶液に濃度85%の3-クロロ過安息香酸15.2gを添加し、全体を室温で3時間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び水でそれぞれ2回ずつ洗浄する。有

機相を乾燥し、蒸発により濃縮した後に残留する半固体の残渣をヘキサン中に懸濁し、ろ過し、ろ液を減圧下に蒸発により濃縮する。粗製生成物をシリカゲル上でヘキサン/エーテル(97:3)を用いてクロマトグラフィーにより精製すると、所望の1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサンが無色の油の形で得られる。 $^1\text{R}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$: 2960、2930、2860、1470 cm^{-1} 。

例17A:

7-(1(RS), 2(SR)-1-(2-ドデシルフェニル)-2-ヒドロキシベンチルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-1-(2-ドデシルフェニル)-1, 2-エポキシペンタン及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例17に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。融点77~78℃。 $^1\text{R}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$

: 3580、2960、2925、2855、1745、1655、1600、
1415 cm^{-1} 。

出発原料として使用した 1 (RS), 2 (RS) - 1 - (2-ドデシルフェニル) - 1, 2-エポキシペンタンは、下記のように、例 17a~c に記載した方法により製造することができる: 2-ドデシルフェニルマグネシウムブロミド及びペンタナールから 1 - (2-ドデシルフェニル) - ペンタノールを生成し、これを脱水して 1 - (2-ドデシルフェニル) - ペンテンを生成し、これを 3-クロロ過安息香酸を用いて所望のエポキシドに変える (無色油、IR (CH_2Cl_2): 2960、2920、2850、1460 cm^{-1})。

例 17B:

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ - 1 - (2-ペンタデシルフェニル) - ペンチルチオ) - 4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (RS) - 1, 2-エポキシ - 1 - (2-ペンタデシルフェニル) - ペンタン及

2-カルボン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (RS) - 1 - (2-ドデシルフェニル) - 1, 2-エポキシペンタン (例 17A 参照) 及び 7-メルカプト-4-オキソ-8-プロピル-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 17 に記載したと同様の方法で、標題の化合物が粘稠油の形で得られる。IR (CH_2Cl_2): 3580、2960、2930、2860、1745、1655、1590、1410、1250 cm^{-1} 。

例 17D:

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ - 1 - (2-ノニルフェニル) - ヘキシルチオ) - 2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (RS) - 1, 2-エポキシ - 1 - (2-ノニルフェニル) - ヘキサン (例 17c 参照) 及び 7-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 17 に記載したと同様の方法で、標題の化合物が淡黄色蜂蜜状で得られる。

び 7-メルカプト-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 17 に記載したと同様の方法で、標題の化合物が固体の形で (石油エーテルから) 得られる。融点 68~69℃。IR (CH_2Cl_2): 3580、2960、2930、2860、1745、1655、1600、1415 cm^{-1} 。

出発原料として使用した 1 (RS), 2 (RS) - 1, 2-エポキシ - 1 - (2-ペンタデシルフェニル) - ペンタンは、下記のように、例 17a~c に記載した方法により製造することができる: 2-ペンタデシルフェニルマグネシウムブロミド及びペンタナールから 1 - (2-ペンタデシルフェニル) - ペンタノールを生成し、これを脱水して 1 - (2-ペンタデシルフェニル) - ペンテンを生成し、これを 3-クロロ過安息香酸を用いて所望のエポキシドに変える。

例 17C:

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 1 - (2-ドデシルフェニル) - 2-ヒドロキシペンチルチオ) - 4-オキソ-8-プロピル-4 H-クロメン-

IR (CH_2Cl_2): 3580、2950、2920、2850、1725、1610、1480、1450、1400、1340、1190、1080 cm^{-1} 。

例 17E:

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 1 - (2-ドデシルフェニル) - 2-ヒドロキシペンチルチオ) - 2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (RS) - 1 - (2-ドデシルフェニル) - 1, 2-エポキシペンタン及び 7-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 17 に記載したと同様の方法で、標題の化合物が粘稠油の形で得られる。IR (CH_2Cl_2): 3580、2960、2925、2860、1730、1610、1480、1455、1400、1345、1190、1080 cm^{-1} 。

例 17F:

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ - 1 - (2-ペンタデシルフェニル) - ペンチルチオ) - 2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (RS) - 1, 2-エポキシ-1-(2-ペンタデシルフェニル)-ペンタン及び7-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例17に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が粘稠油の形で得られる。IR (CH₂Cl₂): 3580、2960、2925、2850、1730、1610、1480、1455、1400、1340、1080 cm⁻¹。

例17G:

7-(1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ペンチルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (RS) - 1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ペンタン及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例17に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。IR (CH₂Cl₂): 2930、2860、1745、1660、1605、1240 cm⁻¹。

が淡黄色結晶性固体の形で得られる。融点72～75℃。IR (KBr): 3420 (広い)、2955、2925、2855、1735、1635、1595、1420、1235、1150、960、905、760 cm⁻¹。

例18A:

7-(1 (RS), 2 (SR) - 1-(2-ドデシルフェニル)-2-ヒドロキシペンチルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

例18に記載したのと同様の方法で対応するメチルエステル(例17A参照)から標題の化合物が得られる。融点111～116℃。

IR (CH₂Cl₂): 3580、3450、2960、2930、2860、1740、1655、1600、1420 cm⁻¹。

例18B:

7-(1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ-1-(2-ペンタデシルフェニル)-ペンチルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸のナトリウム塩

下記の例18Fに記載するのと同様の方法で、対応するメチルエステル(例17B参照)から標

出発原料として使用した1 (RS), 2 (RS) - 1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ペンタンは、2-ノニルブロモベンゼン及びペンタノールから出発して例17a～cと同様に製造することができる。

例18:

7-(1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

例17からの7-(1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル2.5g、メタノール100ml及び0.1N水酸化ナトリウム水溶液55mlの混合物を室温で18時間攪拌する。反応混合物を室温で減圧下に蒸発により濃縮し、残渣を塩化メチレンと0.2N塩酸との間で分配する。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶剤を減圧下に室温で除去する。固体残渣をエーテル/ヘキサンから再結晶すると、標題の化合物

題の化合物が固体の形で得られる。融点238～240℃(分解)。IR (KBr): 2960、2925、2855、1635、1610、1420 cm⁻¹。

例18C:

7-(1 (RS), 2 (SR) - 1-(2-ドデシルフェニル)-2-ヒドロキシペンチルチオ)-4-オキソ-8-プロピル-4H-クロメン-2-カルボン酸のナトリウム塩

下記の例18Fに記載するのと同様の方法で、対応するメチルエステル(例17C参照)から標題の化合物が固体の形で得られる。融点247～249℃(分解)。IR (CH₂Cl₂): 2960、2930、2860、1635、1415、1365 cm⁻¹。

例18D:

7-(1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸

7-(1 (RS), 2 (SR) - 2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチル

エステル(例17D参照) 1.1 g、メタノール 3.5 ml及び2 N水酸化ナトリウム水溶液 2.5 mlの混合物をアルゴン下に室温で14時間攪拌し、次いで、減圧下に45℃で濃縮する。残渣を0.1 N塩酸で酸性にし、塩化メチレンに取る。有機抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーし、増加する量のメタノールを含むエーテルで溶離する。溶剤を留去すると、標題の化合物が淡黄色蜂蜜状で得られる。IR (CH₂Cl₂): 3580、3320、2960、2930、2860、1745、1610、1485、1390、1340 cm⁻¹。

例18E:

7-(1(RS), 2(SR)-1-(2-ドデシルフェニル)-2-ヒドロキシベンチルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸

例18Dに記載したのと同様の方法で、対応するメチルエステル(例17E参照)から標題の化合物が帯黄色樹脂の形で得られる。

IR (CH₂Cl₂): 3580、3320、2960、2930、2860、

1745、1610、1485、1390、1340 cm⁻¹。

例18F:

7-(1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ-1-(2-ペンタデシルフェニル)-ベンチルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸のナトリウム塩

7-(1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ-1-(2-ペンタデシルフェニル)-ベンチルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル(0.81 g)、メタノール 1.5 ml及びテトラヒドロフラン 5 mlの混合物に1 N水酸化ナトリウム水溶液 1.3 mlを添加し、全体をアルゴン下に室温で12時間攪拌する。易揮発性成分を減圧下に45℃で除去し、残渣を四塩化炭素と共に撈りつぶす。揮発性成分を真空中で蒸発させると、標題の化合物が250℃以上の融点を有する無色固体の形で得られる。IR (KBr): 2960、2925、2855、1635、1610、1585、1390、1240 cm⁻¹。

例18G:

7-(1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ

-1-(2-ノニルフェニル)-ベンチルチオ)-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸
対応するメチルエステル(例17G参照)から例18に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。融点124~126℃

例19:

7-(1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(SR)-1, 2-エポキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキサン 0.85 gをアルゴン下にメタノール 20 mlに溶解し、トリエチルアミン 0.86 g及び次に、7-メルカプト-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル 0.85 gを添加し、全体を室温で22時間攪拌する。

析出する沈殿を吸引口過し、少量のメタノール及びヘキサンで洗浄する。得られる標題の化合物は、135~136℃で融解する。

出発原料として使用した1(RS), 2(SR)-1, 2-エポキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキサンは、例えば下記の方法で製造される:

a) 1-(4-ノニルフェニル)-ヘキサン-1-エン(シス-及びトランス-異性体の混合物)

テトラヒドロフラン 150 ml中のベンチルトリフェニルホスホニウムブロミド 13.9 gの懸濁液をアルゴン下に-20℃に冷却し、メキサン中の1.6 Mブチルリチウム溶液 21.2 mlを5分以内に添加し、全体を0~10℃で更に30分攪拌する。-60℃~-70℃に冷却した混合物にテトラヒドロフラン 40 ml中の4-ノニルベンズアルデヒド 6 gを30分かけて滴加する。反応混合物を自然に0~10℃に加温し、この温度で更に45分攪拌し、蒸発により濃縮する。残渣をヘキサン/酢酸エチル(1:1)に取り、シリカゲル上でろ過する。ろ液を蒸発により濃縮し、シリカゲル上でヘキサンをういてクロマトグラフィーする。標題の化合物(シス-及びトランス-異性体の混合物)が無色油の形で得られ、これを直接次の工程

に使用する。

b) 1, 2-エポキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキサン及び個々のシス-(1(RS), 2(SR)-)及びトランス-(1(RS), 2(RS)-)-異性体への分離

ジクロロメタン150 ml中の、前工程からの1-(4-ノニルフェニル)-ヘキシ-1-エン(シス-及びトランス-異性体の混合物) 6.32 gの溶液にジクロロメタン100 ml中のm-クロロ過安息香酸(含有率90%) 6.76 gを0~5℃に冷却しながら添加し、全体を20℃で20時間攪拌する。反応混合物を濃度10%(w/v)の亜硫酸ナトリウム溶液、濃度5%(w/v)の炭酸ナトリウム溶液及び水で3回、順次洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(19:1)を用いてクロマトグラフィーすると、順次トランス-(1(RS), 2(RS)-)及びシス-(1(RS), 2(SR)-)-異性体が無色油の形で得られる。

で、標題の化合物が得られる。

例20:

7-[1(RS), 2(RS)-2-ヒドロキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

対応する1(RS), 2(SR)-1, 2-エポキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキサン(例19b参照)から出発する以外は、例19に記載したのと同様の方法で、シリカゲル上でクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル(3:2)で分離した後、融点85~86℃の結晶の形で標題の化合物が得られる。

例20A:

7-[1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ペンチルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ペンタン及び7-

例19A:

3-[1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ]-マロンアニリン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキサン及びメルカプト成分として3-メルカプトマロンアニリン酸メチルエステルから出発する以外は、例19に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

例19B:

7-[1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ]-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキサン及びメルカプト成分として3-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例19に記載したのと同様の方法

メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例19に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が融点136~138℃の黄色結晶の形で得られる。

出発原料として使用した1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ペンタンは、4-ノニルブロモベンゼン及びペンタナールから出発して例17a~cと同様に製造することができる。IR(C₁₂H₁₂Cl₂): 2890、2820、1500、1445cm⁻¹。

例21:

7-[1(RS), 2(SR)-2-ヒドロキシ-1-(4-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル(例19参照)から例7に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が固体の形で得られる。融点267℃(分解)。

以下全頁

例 2.2 :

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 2 - ヒドロキシ
- 1 - (4 - ノニルフェニル) - ヘキシルチオ)
- マロンアニリン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル (例 1.9 A 参照) から
例 7 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物
が固体の 1 水化物の形で得られる。融点 168 ~
169 °C

例 2.3 :

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 2 - ヒドロキシ
- 1 - (4 - ノニルフェニル) - ヘキシルチオ)
- 2 - メトキシキノリン - 3 - カルボン酸のナ
トリウム塩

対応するメチルエステル (例 1.9 B 参照) から
例 1.8 F に記載したのと同様の方法で、標題の化
合物が固体の形で得られる。融点 268 ~ 270 °C

例 2.4 :

7 - (1 (RS), 2 (RS) - 2 - ヒドロキシ
- 1 - (4 - ノニルフェニル) - ヘキシルチオ)
- 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸

2.2 g、7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - ク
ロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル 2.0 g 及
びトリエチルアミン 3.4 ml の混合物を室温で 20
時間攪拌し、揮発性成分を減圧蒸溜により除去す
る。残渣をシリカゲル上で、溶剤としてヘキサ
ン/酢酸エチルの 3 : 2 混合物 (v/v) を使用
してクロマトグラフィーすると、標題の化合物が
赤黄色樹脂の形で得られる。

出発原料として使用した 1 (RS), 2 (RS)
- 1, 2 - エポキシ - 1 - (m - トリル) - 3 -
トランス - 5 - シス - ペンタデカジエンは、下記
の方法で製造することができる :

a) 3 - (m - トリル) - 2 - トランス - プロペ
ナール (m - メチルシンナムアルデヒド)

トルエン 670 ml 中の m - トリルアルデヒド
56.64 g の沸騰溶液に還流下にホルミルメチレ
ントリフェニルホスホラン合計 152.1 g を数回
に分けて添加し、次いで、全体を 16 時間加熱沸
騰する。揮発性成分を留去し、残渣をエーテル/
ヘキサンの 4 : 1 混合物 (v/v) に溶解し、シ

リカゲルによりろ過する。ろ液から溶剤を蒸溜に
より除去し、高度真空中で蒸溜する。標題の化合
物が無色油の形で得られる。沸点 87 ~ 92 °C /
3 mmbar.

対応するメチルエステル (例 2.0 参照) から例
7 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が
得られる。

例 2.4 A :

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 2 - ヒドロキシ
- 1 - (4 - ノニルフェニル) - ベンチルチオ)
- 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸

対応するメチルエステル (例 2.0 A 参照) から
例 1.8 に記載したのと同様の方法で、標題の化合
物が得られる。融点 98 ~ 100 °C

例 2.5 :

7 - (1 (RS), 2 (SR) - 1 - ヒドロキシ
- 1 - (m - トリル) - 3 - トランス - 5 - シス
- ペンタデカジエン - 2 - イルチオ) - 4 - オキ
ソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエ
ステル

テトラヒドロフラン 40 ml 中の 1 (RS), 2
(RS) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (m - トリル)
- 3 - トランス - 5 - シス - ペンタデカジエン

リカゲルによりろ過する。ろ液から溶剤を蒸溜に
より除去し、高度真空中で蒸溜する。標題の化合
物が無色油の形で得られる。沸点 87 ~ 92 °C /
3 mmbar.

b) 2 (RS), 3 (SR) - 2, 3 - エポキシ
- 3 - (m - トリル) - プロピオンアルデヒド

メタノール 400 ml 中の m - メチルシンナムア
ルデヒド (前記) 25.32 g の溶液を 20 ~ 25
°C で、濃度 30 % の過酸化水素 136 ml 及び水
1200 ml 中の炭酸水素ナトリウム 54 g の、激
しく攪拌した混合物に 45 分かけて滴加し、全体
を更に 2 時間攪拌する。反応混合物を塩化メチレ
ンで数回抽出する。有機部分を亜硫酸ナトリウム
溶液で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、
蒸発により溶剤を除去する。残渣をシリカゲル上
でクロマトグラフィーし、ヘキサン/酢酸エチル
の 3 : 1 混合物 (v/v) で溶剤すると、標題の
化合物が無色油の形で得られる。

c) 4 (RS), 5 (RS) - 4, 5 - エポキシ
- 5 - (m - トリル) - 2 - トランス - ペンテナ

ニル

塩化メチレン 50 ml 中の 2 (RS), 3 (SR) - 2, 3 - エポキシ - (m - トリル) - プロピオンアルデヒド (b 参照) 9.56 g の溶液にアルゴン雰囲気下に室温で塩化メチレン 70 ml 中のホルミルメチレントリフェニルホスホラン 18.63 g の溶液を滴加し、全体を室温で 20 時間攪拌する。反応混合物を濃縮し、ヘキサンと酢酸エチルの 1 : 1 の容量比の混合物で希釈し、シリカゲル上でろ過する。溶剤を蒸発させたら、残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーする。ヘキサン/エーテル (1 : 1) で溶離し、溶剤を蒸溜により除去すると、標題の化合物が無色の油の形で得られる。
d) 1 (RS), 2 (RS) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (m - トリル) - 3 - トランス - 5 - シス - ペンタデカジエン

アルゴン雰囲気下に、ヘキサン中のブチルリチウムの 1.6 M 溶液 17.3 ml をテトラヒドロフラン 120 ml 中のデシルトリフェニルホスホニウムブロミド 13.39 g の、-78℃に冷却した攪拌溶

液に添加する。混合物の温度を一時的に自然に 0℃に昇温させ、次いで溶液を再び -78℃に冷却する。攪拌し、冷却しながら、テトラヒドロフラン 30 ml 中の 4 (RS), 5 (RS) - 4, 5 - エポキシ - 5 - (m - トリル) - 2 - トランス - ペンテナール (c 参照) 7.02 g の溶液を、温度が -70℃を越えないように滴加する。反応混合物を自然に +10℃に加温し、真空中で濃縮する。残渣をエーテル/ヘキサンの 4 : 1 (v/v) 混合物に取り、トリエチルアミンを 1% 添加した同じ溶剤混合物で予め洗浄したシリカゲルカラムでろ過する。ろ液を真空中で濃縮すると、標題の化合物が無色の粘稠性油の形で得られる。

例 25A:

7 - (1 (RS), 2 (RS) - 1 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - シス - ヘキサデセン - 2 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル
1 (RS), 2 (RS) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - シス - ヘキサ

デセン及び 7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 25 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が融点 133 ~ 135℃の黄色結晶の形で得られる。

出発原料として使用した 1 (RS), 2 (RS) - 1, 2 - エポキシ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 3 - シス - ヘキサデセンは、下記のように例 25 a, b 及び d に記載した方法により製造することができる。

p - トリルアルデヒド及びホルミルメチレントリフェニルホスホランから p - メチルシンナムアルデヒドを生成し、これを反応させて 2 (RS), 3 (SR) - 2, 3 - エポキシ - 3 - (p - トリル) - プロピオンアルデヒドを形成させ、これをトリデシルトリフェニルホスホニウムブロミドで所望の生成物に変える。IR (CH₂Cl₂): 2880, 2810, 1490, 1445 cm⁻¹。

例 25B:

7 - (1 (S), 2 (R) - 1 - ヒドロキシ - 1

- (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (3 - ノニルフェニル) - 3 - シス - ブテン - 2 - イルチオ) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステル及びそのトランス - 異性体

1 (S), 2 (S) - 1 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 4 - (3 - ノニルフェニル) - 1, 2 - エポキシ - 3 - ブテン (シス/トランス - 異性体混合物) 及び 7 - メルカプト - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 1 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物がシス/トランス - 異性体混合物の形で得られる。シリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (7 : 3) を用いてクロマトグラフィーして、異性体を分離する。シス - 異性体 (α) [α]_D²⁰ = +33.6 ± 8.0° (クロロホルム中 0.125%) は、トランス - 異性体 (α) [α]_D²⁰ = -183.0 ± 7.4° (クロロホルム中 0.135%) より前に溶離される。

出発原料として使用した 1 (S), 2 (S) -

1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(3-ノニルフェニル)-1,2-エポキシ-3-ブテンは、例えば、下記のようにして製造することができる。

a) 3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-トランス-プロペン酸エチルエステル

ジクロロメタン400ml中の3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド34.0gの溶液に冷却しながらエトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン88.9gを滴加する。反応混合物を室温で1時間攪拌し、溶剤を真空中で蒸発させ、残渣をシリカゲル上でエーテル/ヘキサン(4:1)を用いてろ過する。溶離液を蒸発により濃縮すると、標題の化合物が白色結晶の形で得られる。融点40~41℃。

b) 3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-トランス-プロペノール

3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-トランス-プロペン酸エチルエステルを例9bに記載した方法で還元すると、標題の化合物が無

色油の形で得られる。IR(CH_2Cl_2): 3550、2820、1310、1140、1100 cm^{-1} 。

c) 2(S), 3(S)-2, 3-エポキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロパノール

3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-トランス-プロペノールをL-(+)-酒石酸ジエチルエステルを使用する以外は、例9cに記載した方法でエポキシ化すると、標題の化合物が無色油の形で得られる。IR(CH_2Cl_2): 3500、2820、1330、1170、1125、1070 cm^{-1} 。

d) 2(R), 3(S)-2, 3-エポキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロパノール

2(S), 3(S)-2, 3-エポキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロパノールを例9dに記載した方法で酸化すると、標題の化合物が無色油の形で得られる。IR(CH_2Cl_2): 2820、1730、1330、1170、1125、1070 cm^{-1} 。

e) 1(S), 2(S)-1-(3-トリフルオ

ロメチルフェニル)-4-(3-ノニルフェニル)-1,2-エポキシ-3-ブテン(シス/トランス-異性体混合物)

2(R), 3(S)-2, 3-エポキシ-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-プロパノール及び3-ノニルベンジルトリフェニルホスホニウムブロミドから出発する以外は、例1dに記載したと同様の方法で、標題の化合物のシス/トランス-異性体混合物が淡黄色油の形で得られる。

例25C:

7-[1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(3-ノニルフェニル)-3-ブテン-2-イルチオ]-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル(シス/トランス-異性体混合物)

1(S), 2(S)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(3-ノニルフェニル)-1,2-エポキシ-3-ブテン(シス/トランス

ス-異性体混合物)及び7-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例1に記載したと同様の方法で、標題の化合物が無色油の形で得られる。

UV(クロロホルム): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 340(11000)\text{nm}$ 。

例25D:

7-[1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ノニルフェニル)-3-シス-ブテン-2-イルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル及びそのトランス-異性体

1(S), 2(S)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ノニルフェニル)-1,2-エポキシ-3-ブテン(シス/トランス-異性体混合物)及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例1に記載したと同様の方法で、標題の化合物がシス/トランス

—異性体混合物の形で得られる。シリカゲル上でヘキサノール/酢酸エチル(7:3)を用いてクロマトグラフィーして、異性体を分離する。シス—異性体(α) $[\alpha]_D^{20} = +9.1.3 \pm 8.7^\circ$ (クロロホルム中0.115%)は、トランス—異性体(α) $[\alpha]_D^{20} = -18.7.4 \pm 7.4^\circ$ (クロロホルム中0.135%)より前に溶解される。

出発原料として使用した1(S), 2(S) — 1 — (3—トリフルオロメチルフェニル) — 4 — (4—ノニルフェニル) — 1, 2—エポキシ—3—ブテンは、2(R), 3(S) — 2, 3—エポキシ—3 — (3—トリフルオロメチルフェニル) — プロパノール及び4—ノニルベンジルトリフェニルホスホニウムブロミドから出発する以外は、例1dに記載したのと同様の方法で、淡黄色油の形で得られる。

例25E:

7 — (1(S), 2(R) — 1—ヒドロキシ—1 — (3—トリフルオロメチルフェニル) — 4 — (4—ノニルフェニル) — 3—ブテン—2—イル

シス—5—シス—ヘキサデカジエン及び7—メルカプト—4—オキソ—4H—クロメン—2—カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例1に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が無色油の形で得られる。(α) $[\alpha]_D^{20} = +4.9.4 \pm 1.0^\circ$ (クロロホルム中の0.099%)

出発原料として使用した1(S), 2(S) — 1, 2—エポキシ—1 — (3—トリフルオロメチルフェニル) — 3—トランス—5—シス—ヘキサデカジエンは、2(R), 3(S) — 2, 3—エポキシ—3 — (3—トリフルオロメチルフェニル) — プロパノール(例25B参照)から得られる。これを例25cと同様にしてビニル化(Vinylize)し、ウンデシルトリフェニルホスホニウムブロミドを使用する以外は、例25dと同様にして反応させて必要なエポキシドを形成させる。

例26:

7 — (1(RS), 2(SR) — 1—ヒドロキシ—1 — (m—トリル) — 3—トランス—5—シス—ペンタデカジエン—2—イルチオ) — 4—オキ

チオ) — 2—メトキシキノリン—3—カルボン酸メチルエステル(シス—/トランス—異性体混合物)

1(S), 2(S) — 1 — (3—トリフルオロメチルフェニル) — 4 — (4—ノニルフェニル) — 1, 2—エポキシ—3—ブテン(シス—/トランス—異性体混合物)及び7—メルカプト—2—メトキシキノリン—3—カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例1に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が無色油の形で得られる。
UV(クロロホルム): $\lambda_{max}(\epsilon) = 340$
(12400), 300(10000) nm.

例25F:

7 — (1(S), 2(R) — 1—ヒドロキシ—1 — (3—トリフルオロメチルフェニル) — 3—トランス—5—シス—ヘキサデカジエン—2—イルチオ) — 4—オキソ—4H—クロメン—2—カルボン酸メチルエステル

1(S), 2(S) — 1, 2—エポキシ—1 — (3—トリフルオロメチルフェニル) — 3—トラ

ソ—4H—クロメン—2—カルボン酸

テトラヒドロフラン50 ml中の標題の化合物のメチルエステル(例25参照) 3.02 gの溶液に0.1N水酸化ナトリウム水溶液6.6 mlを添加し、全体を20℃で2時間攪拌し、減圧下に濃縮する。残渣を水に溶解し、1N塩酸でpH1にし、エーテルで抽出する。有機抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、真空中で溶剤を除去する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーし、塩化メチレン/メタノール(5:1)で溶解したフラクションから溶剤を留去した後、標題の化合物が橙色粉末の形で得られる。融点66~67℃

例26A:

7 — (1(RS), 2(SR) — 1—ヒドロキシ—1 — (4—メチルフェニル) — 3—シス—ヘキサデセン—2—イルチオ) — 4—オキソ—4H—クロメン—2—カルボン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル(例25A参照)から例18Fに記載したのと同様の方法で、標題の化

合物が得られる。融点255～257℃

例26B:

7-[1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(3-ノニルフェニル)-3-シス-ブテン-2-イルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステルから出発して例5に記載したのと同様の方法で、標題の化合物がページ色固体の形で得られる。融点253℃(分解)。

例26C:

7-[1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(3-ノニルフェニル)-3-トランス-ブテン-2-イルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステルから出発して例5に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が淡黄色固体の形で得られる。融点253℃(分解)。

以下参照

例26D:

7-[1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(3-ノニルフェニル)-3-ブテン-2-イルチオ]-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸(シス-/トランス-異性体混合物) 対応するメチルエステルのシス-/トランス-異性体混合物から出発して例5に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が白色固体の形で得られる。融点81～82℃

例26E:

7-[1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ノニルフェニル)-3-シス-ブテン-2-イルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-3-カルボン酸

対応するメチルエステルから出発して例5に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が固体の形で得られる。融点69～70℃

以下参照

例26F:

7-[1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ノニルフェニル)-3-トランス-ブテン-2-イルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステルから出発して例5に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が固体の形で得られる。融点70～71℃

例26G:

7-[1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-ノニルフェニル)-3-ブテン-2-イルチオ]-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸(シス-/トランス-異性体混合物)

対応するメチルエステルのシス-/トランス-異性体混合物から出発して例5に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が白色固体の形で得られる。融点91～92℃

以下参照

例26H:

7-[1(RS), 2(SR)-1-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3-トランス-5-シス-ヘキサデカジエン-2-イルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステル(例25F参照)から例18に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。IR(CH₂Cl₂): 3620、2930、1650、1605、1330、1130cm⁻¹。

例27:

7-[1(S), 2(R)-2-ヒドロキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ヘキサン及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例17に記載したのと同様の方法で、標題の化合物

が融点 92～93℃の帯黄色粉末の形で得られる。

出発原料として使用した 1 (RS), 2 (RS) - 1, 2-エポキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ヘキサンは、3-ノニルプロモベンゼンから出発して例 17 a～c と同様にして製造することができる。

例 27 A:

7-(1 (RS), 2 (RS)-2-ヒドロキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ペンチルチオ)-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (SR)-1, 2-エポキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ペンタン及び 7-メルカプト-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 17 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が融点 84～86℃の淡黄色結晶の形で得られる。

出発原料として使用した 1 (RS), 2 (RS) - 1, 2-エポキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ペンタンは、3-ノニルプロモベンゼン及びベ

ンクナールから出発して例 17 a～c と同様にして製造することができる。IR (CH₂Cl₂): 2930、2850、1610、1460 cm⁻¹。

例 28:

3-(1 (RS), 2 (SR)-2-ヒドロキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-マロンアニリン酸メチルエステル

1 (RS), 2 (RS)-1, 2-エポキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ヘキサン (例 27 参照) 及び 3-メルカプトマロンアニリン酸メチルエステルから出発する以外は、例 1 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が無色油の形で得られる。

例 29:

7-(1 (RS), 2 (SR)-2-ヒドロキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル (例 27 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が

固体の形で得られる。融点 185℃ (分解)

例 29 A:

7-(1 (RS), 2 (SR)-2-ヒドロキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ペンチルチオ)-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステル (例 27 A 参照) から例 18 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。融点 134～136℃。

例 30:

3-(1 (RS), 2 (SR)-2-ヒドロキシ-1-(3-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-マロンアニリン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル (例 28 参照) から例 7 に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が固体の形で得られる。融点 150～152℃。

例 31:

7-(3 (RS), 4 (SR)-4-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オクテン-3-イルチオ)-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

3 (RS), 4 (RS)-3, 4-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オクテン及び 7-メルカプト-4-オキソ-4 H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例 17 に記載したのと同様の方法で、室温で 60 時間反応させ、常法で後処理した後、標題の化合物が粘稠油の形で得られる。

IR (CH₂Cl₂): 3590、2960、2930、2860、1750、1655、1600、1420 cm⁻¹。¹H-NMR 分析によれば、生成物は、対応するシス-異性体を約 10% 含む。

出発原料として使用した 3 (RS), 4 (RS) - 3, 4-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オクテンは、下記の方法で製造することができる。

a) 2-ノニルベンズアルデヒド

テトラヒドロフラン 35 ml 中の 2-ノニルプロモベンゼン 22 g の溶液の 1/3 を、マグネシウム屑 3.4 g、テトラヒドロフラン 25 ml 及び四塩化炭素 3 滴の、アルゴン雰囲気下に攪拌した混合

物に添加し、全体を還流下に30分加熱沸騰させる。次いで、2-ノニルブロモベンゼン溶液の残部を1時間かけて滴加し、反応混合物を還流下に2時間保持する。テトラヒドロフラン40 mlで希釈した後、全体を氷浴中で約5℃に冷却し、テトラヒドロフラン20 ml中のジメチルホルムアミド11.6 mlの溶液を15分かけて滴加する。室温で1時間攪拌した後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液250 mlを加え、有機層を分離し、水層をエーテルで3回抽出する。合したエーテル性抽出液を乾燥し、蒸発により濃縮した後に残留する残渣をシリカゲル上で増加する量の塩化メチレンと石油エーテルの混合物を用いてクロマトグラフィーすることにより精製すると、所望の2-ノニルベンズアルデヒドが淡黄色液体の形で得られる。IR (CH₂Cl₂): 2920、2850、1695、1600 cm⁻¹。

b) 2-ノニルベンジルアルコール

メタノール150 ml中の2-ノニルベンズアルデヒド9.3 gの攪拌溶液に、硝水素化ナトリウム0.57 gを15分かけて少しずつ添加する。更に

1470、1210 cm⁻¹。

d) 2-ノニルベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド

2-ノニルベンジルブロミド7.2 g、トリフェニルホスフィン5.77 g及びトルエン60 mlの混合物を還流下に4時間加熱し、冷却し、エーテル80 mlで希釈する。析出した2-ノニルベンジルトリフェニルホスホニウムブロミドをろ過により取り出し、エーテルで洗浄し、真空中で乾燥する。融点174~176℃。

e) 3(RS), 4(RS)-3, 4-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オクテン

2-ノニルベンジルトリフェニルホスホニウムブロミド5.6 g及び無水テトラヒドロフラン50 mlの、5℃に冷却し、アルゴン雰囲気下に攪拌した混合物にヘキサンのブチルリチウムの1.6 M溶液6.4 mlを添加する。更に10分後、テトラヒドロフラン15 ml中の2(RS), 3(RS)-2, 3-エポキシヘプタナールの溶液を3分以内

30分攪拌した後、反応混合物を減圧下に蒸発により濃縮し、残渣をエーテルに取る。有機相を氷冷0.2 N塩酸及び水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲル上で、増加する量のエーテルと石油エーテルの混合物を用いてクロマトグラフィーすることにより精製すると、所望の2-ノニルベンジルアルコールが淡黄色液体の形で得られる。IR (CH₂Cl₂): 3600、2925、2855、1465、1000 cm⁻¹。

c) 2-ノニルベンジルブロミド

2-ノニルベンジルアルコール6.6 g及びベンゼン50 mlの攪拌混合物にベンゼン50 ml中の三臭化磷10 gの溶液を15分かけて滴加する。反応混合物を還流下に30分加熱し、冷却後、氷水及びエーテルを添加する。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲル上で石油エーテルを用いてクロマトグラフィーすることにより精製すると、2-ノニルベンジルブロミドが無色油の形で得られる。IR (CH₂Cl₂): 2920、2850、

に滴加する。混合物を5℃で更に1時間及び室温で15分攪拌し、水を添加し、エーテルで3回抽出する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮する。残渣をヘキサンの中に懸濁し、ろ過し、ろ液を減圧下に蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル/エーテルの97:3混合物(v/v)で溶離すると、3(RS), 4(RS)-3, 4-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オクテンが得られる。IR (CH₂Cl₂): 2960、2930、2860、1470、870 cm⁻¹。

¹H-NMR分析によれば、生成物は、対応するシス-異性体を約10%含む。

例3.2:

7-(3(RS), 4(SR)-4-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オクテン-3-イルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

3(RS), 4(RS)-3, 4-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オ

クテン (例31c参照) 及び7-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例17に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が淡黄色油の形で得られる。IR (CH₂Cl₂): 3580、2960、2925、2860、1730、1615、1485、1460、1400、1345cm⁻¹。

¹H-NMR分析によれば、生成物は、対応するシス-異性体を約10%含む。

例33:

7-[3(RS), 4(SR)-4-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オクテン-3-イルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステル (例31参照) から例18に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が黄色蜂蜜状で得られる。IR (CH₂Cl₂): 3580、3450、2960、2925、2860、1740、1655、1600、1415、1240cm⁻¹。

¹H-NMR分析によれば、生成物は、対応するシス-異性体を約10%含む。

カプト成分として3-メルカプトマロンアニリン酸メチルエステルから出発する以外は、例19Aに記載したのと同様の方法で、標題の化合物 (シス-/トランス-異性体の混合物) が得られる。
a) 出発原料として使用した3(RS), 4(RS)-3, 4-エポキシ-1-(4-オクチルフェニル)-1-オクテンは、4-オクチルベンジルトリフェニルホスホニウムブロミドを使用して例31cに記載した方法により得られる。

例36:

3-[3(RS), 4(SR)-4-ヒドロキシ-1-(4-オクチルフェニル)-1-オクテン-3-イルチオ]-マロンアニリン酸 (シス-/トランス-異性体の混合物) のナトリウム塩

対応するメチルエステル (シス-/トランス-異性体の混合物) (例35参照) から、例7に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が半固体の形で得られる。

例37:

7-[3(RS), 4(SR)-4-ヒドロキシ-

例34:

7-[3(RS), 4(SR)-4-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-オクテン-3-イルチオ]-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸

対応するメチルエステル (例32参照) から例18Dに記載したのと同様の方法で、標題の化合物が結晶の形で得られる。融点65~69℃、IR (CH₂Cl₂): 3580、3320、2960、2930、2860、1745、1615、1485、1390、1340、1245cm⁻¹。

¹H-NMR分析によれば、生成物は、対応するシス-異性体を約10%含む。

例35:

3-[3(RS), 4(SR)-4-ヒドロキシ-1-(4-オクチルフェニル)-1-オクテン-3-イルチオ]-マロンアニリン酸メチルエステル (シス-/トランス-異性体の混合物)

3(RS), 4(RS)-3, 4-エポキシ-1-(4-オクチルフェニル)-1-オクテン (シス-/トランス-異性体の混合物) 及びメル

-1-(4-オクチルフェニル)-1-オクテン-3-イルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル (個々のシス-及びトランス-異性体)

3(RS), 4(RS)-3, 4-エポキシ-1-(4-オクチルフェニル)-1-オクテン (例35a参照) 及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例19に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が異性体混合物の形で得られる。

生成物をシリカゲル上でクロマトグラフィーにより個々の成分に分離することができ、ヘキサン/酢酸エチルの7:3混合物 (v/v) で溶離することにより、まず、シス-異性体、次にトランス-異性体得られる。

例38:

7-[3(RS), 4(SR)-4-ヒドロキシ-1-(4-オクチルフェニル)-1-トランス-オクテン-3-イルチオ]-4-オキソ-4H

ークロメン-2-カルボン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル（トランス-異性体、例37参照）から、例7に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

例39:

7-(3(RS), 4(SR)-4-ヒドロキシ-1-(4-オクチルフェニル)-1-シス-オクテン-3-イルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル（シス-異性体、例37参照）から、例7に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。

例40:

7-(1(RS), 2(SR)-4-クロロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ブチルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-4-クロロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ブタン及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロ

ロロ-1-(2-ノニルフェニル)-ブタノール（前記）から、標題の化合物が無色油の形で得られる。IR(CH₂Cl₂): 2960、2930、2860、1465、970 cm⁻¹。

c) 1(RS), 2(RS)-4-クロロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ブタン

例17cに記載したのと同様の方法で、4-クロロ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-ブテン（前記）から、標題の化合物が無色油の形で得られる。IR(CH₂Cl₂): 2930、2860、1465、1450 cm⁻¹。

例40A:

7-(1(RS), 2(SR)-4-クロロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ブチルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-4-クロロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ブタン及び7-メルカプト-2-メトキシキノリン-

メン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例17に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が淡黄色結晶（エーテル/石油エーテルから）の形で得られる。融点69~73℃、IR(CH₂Cl₂): 3580、2960、2930、2860、1745、1655、1605、1420 cm⁻¹。

出発原料として使用した1(RS), 2(RS)-4-クロロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ブタンは、下記のようにして製造することができる。

a) 4-クロロ-1-(2-ノニルフェニル)-ブタノール

4-クロロブチルアルデヒドから出発する以外は、例17aに記載したのと同様の方法で、2-ノニル-プロモベンゼンから、標題の化合物を無色油の形で得る。IR(CH₂Cl₂): 3600、2960、2930、2860、1470、1055 cm⁻¹。

b) 4-クロロ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-ブテン

例17bに記載したのと同様の方法で、4-ク

ロ-3-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例40に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。IR(CH₂Cl₂): 3580、2960、2935、2860、1730、1615、1485、1080 cm⁻¹。

例40B:

7-(1(RS), 2(SR)-6-クロロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-6-クロロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサン及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例40に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。融点60~62℃

出発原料として使用した1(RS), 2(RS)-6-クロロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサンは、下記のように、例40a~cに記載した方法により製造することができる: 2-ノニルフェニルマグネシウムブロミ

ド及び6-クロロヘキサノールから1-(2-ノニルフェニル)-6-クロロヘキサノールを生成させ、これを脱水して1-(2-ノニルフェニル)-6-クロロヘキセンにし、これを3-クロロ過安息香酸で所望のエポキシドに変える。IR (CH_2Cl_2): 2930、2860、1460、1220、900 cm^{-1} 。

例40C:

7-[1(RS), 2(SR)-6-クロロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ]-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-6-クロロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサン及び7-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例40に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。IR (CH_2Cl_2): 3580、2960、2930、2860、1730、1615、1485、1195、1080 cm^{-1} 。

例40D:

7-[1(RS), 2(SR)-6-フルオロ-

2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ]-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-6-フルオロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサン及び7-メルカプト-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステルから出発する以外は、例40に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。融点60~62℃。

出発原料として使用した1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-6-フルオロ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサンは、例えば、下記のようにして製造することができる。

a) 6-(2-ノニルフェニル)-5-トランス-ヘキセノール

テトラヒドロフラン300 ml中の6-(2-ノニルフェニル)-5-ヘキセン酸メチルエステル(欧州特許出願公開第0 123 543 号公報) 34.4 gの、窒素雰囲気下に攪拌した溶液に、水素化アルミニウムリチウム2.8 gを1時間かけて少しづ

つ添加する。更に30分後、酢酸エチル30 ml及び水30 mlを滴加する。反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで数回抽出する。合した抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮し、シリカゲル上でジクロロメタンでクロマトグラフィーする。標題の化合物が淡黄色油の形で得られる。IR (CH_2Cl_2): 3620、2930、2850、1470、970 cm^{-1} 。

b) 6-フルオロ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-ヘキセン

ジクロロメタン20 ml中の6-(2-ノニルフェニル)-5-トランス-ヘキセノール8.17 gの溶液を、ジクロロメタン20 ml中のジエチルアミノ-硫酸トリフルオリド4.68 gの、アルゴン雰囲気下に攪拌した混合物に、氷で冷却しながら20分かけて滴加する。全体を室温で14時間攪拌し、水を添加し、有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び水で洗浄する。乾燥し、蒸発により濃縮した後、粗製生成物をシリカゲル上で石油エーテルを用いるフラッシュクロマトグラフ

ィーにより精製する。標題の化合物が無色油の形で得られる。IR (CH_2Cl_2): 2930、2850、1465、970 cm^{-1} 。

c) 1(RS), 2(RS)-1, 2-エポキシ-6-フルオロ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサン

6-フルオロ-1-(2-ノニルフェニル)-1-トランス-ヘキセンを3-クロロ過安息香酸と例17cに記載した方法で反応させると、標題の化合物が無色油の形で得られる。IR (CH_2Cl_2): 2920、2850、1455 cm^{-1} 。

例40E:

7-[1(RS), 2(SR)-6-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ]-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

1(RS), 2(RS)-6-フルオロ-1, 2-エポキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキサン及び7-メルカプト-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸メチルエステルから出発する

以外は、例40に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。IR(CH₂Cl₂): 3580、2925、2860、1730、1615、1485、1195、1080 cm⁻¹。

例41:

7-(1(RS), 2(SR)-4-クロロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ブチルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステル(例40参照)から例18に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が淡黄色結晶の形で得られる。融点136~138℃、IR(CH₂Cl₂): 3580、3430、2925、2860、1735、1645、1600、1420 cm⁻¹。

例42:

7-(1(RS), 2(SR)-4-クロロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ブチルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸のナトリウム塩

対応するメチルエステル(例40A参照)から例18Fに記載したのと同様の方法で、標題の化

合物が得られる。融点187~192℃。

例43:

7-(1(RS), 2(SR)-6-クロロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステル(例40B参照)から例18に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。融点135~139℃。

例44:

7-(1(RS), 2(SR)-6-クロロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸

対応するメチルエステル(例40C参照)から例18に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。IR(CH₂Cl₂): 3570、3300、2960、2920、2850、1740、1610、1480、1240 cm⁻¹。

例45:

7-(1(RS), 2(SR)-6-フルオロ-

2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

対応するメチルエステル(例40D参照)から例18に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。IR(CH₂Cl₂): 3580、2900(広い)、2960、2930、1740、1660、1630、1600、1420 cm⁻¹。

例46:

7-(1(RS), 2(SR)-6-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-(2-ノニルフェニル)-ヘキシルチオ)-2-メトキシキノリン-3-カルボン酸

対応するメチルエステル(例40E参照)から例18に記載したのと同様の方法で、標題の化合物が得られる。IR(CH₂Cl₂): 3580、2960、2930、2820、1745、1615、1490、1390、1340、1245 cm⁻¹。

例47:

7-(1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(m-トリル)-3-トランス-5-シス-ペ

ンタデカジエン-2-イルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸メチルエステル及びその1(R), 2(S)-ジアステレオマー

純粋なジアステレオマーエポキシドから出発する以外は、例25に記載したのと同様の方法で標題の化合物が得られる。1(S), 2(R)-ジアステレオマー、(α)_D²⁰ = -50.9 ± 9' (クロホルム中0.11%)、及び1(R), 2(S)-ジアステレオマー、(α)_D²⁰ = +55.1 ± 8.9' (メクノール中0.1125%)。

出発原料として使用した1(S), 2(S)-1, 2-エポキシ-1-(m-トリル)-3-トランス-5-シス-ペンタデカジエン及びその1(R), 2(R)-ジアステレオマーは、対応する純粋なジアステレオマーアルデヒド、すなわち2(R), 3(S)-2, 3-エポキシ-3-(m-トリル)-プロパノール及びその2(S), 3(R)-立体異性体を使用する以外は、例25c及びdと同様にして得られる。これらは、m-トリルアルデヒドから出発して、エポキシ化の際に

L-(+)-酒石酸ジエチルエステル及びD-(-)-酒石酸ジエチルエステルをそれぞれ使用する以外は、例25B(a~d)と同様にして得られる。

例48:

7-(1(S), 2(R)-1-ヒドロキシ-1-(m-トリル)-3-トランス-5-シス-ペンタデカジエン-2-イルチオ)-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸及びその1(R), 2(S)-ジアステレオマー

対応するメチルエステルから例18に記載したと同様の方法で、標題の化合物が得られる。1(S), 2(R)-ジアステレオマー、 $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = -54.8 \pm 8.7^\circ$ (メタノール中0.115%)、及び1(R), 2(S)-ジアステレオマー、 $1\text{R}(\text{CH}_2\text{Cl}_2): 3340, 2880, 1615, 1590, 1400, 1340\text{ cm}^{-1}$ 。

医薬組成物の例

及び完成した形の対応する薬剤

以下において、用語“活性成分”は、本発明による一般式(1)の化合物、特に、例1~41に生成物として記載した化合物を意味する。

例A:

噴射剤及び0.1重量%の活性成分を含む固体エアロゾルを形成する吸入懸濁液

組成:	重量%
微粉砕した活性成分	0.1
ソルビタントリオレエート	0.5
噴射剤A (トリクロロトリフルオロエタン)	4.4
噴射剤B (ジクロロジフルオロメタン及び1, 2-ジクロロテトラフルオロエタン)	15.0
	80.0

製造:

常用のホモジナイザーを用いて、水分を排除しながら、ソルビタントリオレエートを添加したトリクロロトリフルオロエタン中に活性成分を懸濁し、懸濁液を計量弁を付けたエアロゾル容器中に導入し、容器を密封し、噴射剤Bを加圧下に充填する。

例B:

吸入に適當な、ナトリウム塩又はカリウム塩の形の活性成分の濃度約2%の水溶液

組成:	
活性成分 (K又はNa塩)	2000mg
エチレンジアミン四酢酸の二ナトリウム塩	10mg
塩化ベンザルコニウム	10mg
新しく蒸溜した水	全量 100ml

製造:

活性成分を新しく蒸溜した水約60mlに溶解させ、安定剤 (エチレンジアミン四酢酸の二ナトリウム塩) 及び保存剤 (塩化ベンザルコニウム) を添加する。すべての成分を完全に溶解したら、得られた溶液を100mlにし、小さい加圧ビン中に導入し、これを気密に密封する。噴射剤を必要に応じて、加圧ガス又は液体の形で添加する。

以下示す

第 1 頁の続き

⑤ Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/35	A B F	
31/47	A B E	
C 07 D 215/36		8413-4C
215/50		8413-4C
215/54		8413-4C
311/22		6640-4C
521/00		

優先権主張 ⑫ 1986年 4 月 4 日 ⑬ スイス (C H) ⑭ 01321/86-6

⑮ 発 明 者 ロベルト ベー. ラン スイス国, 4133 プラツテルン, ハーゲンバハベーク 10
ク

⑯ 発 明 者 コンラート エルトレ スイス国, 4106 テルビル, フオーゲゼンシュトラッセ
10